

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1122>

РАННИЕ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О.Н. Василькова¹, Т.В. Мохорт², Л.Е. Коротаева³, Ю.И. Ярец³, И.Ю. Пчелин⁴, В.К. Байрашева⁵, О.Н. Шестовец³, Я.А. Боровец¹, Е.П. Науменко³, Н.А. Филиппова³

УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь¹

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь²

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь³

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия⁴

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия⁵

e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com +375297301027

УДК 616.379-008.64-08-06:616.12-008.46

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, интерлейкин-6.

для ЦИТИРОВАНИЯ. О.Н. Василькова, Т.В. Мохорт, Л.Е. Коротаева, Ю.И. Ярец, И.Ю. Пчелин, В.К. Байрашева, О.Н. Шестовец, Я.А. Боровец, Е.П. Науменко, Н.А. Филиппова. Ранние и альтернативные маркеры развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2021, т. 5, № 1, с. 1122–1127.

Цель исследования. Оценить взаимосвязь провоспалительных цитокинов и хемокинов с уровнями натрийуретических пептидов у пациентов с сахарным диабетом (СД).

Материалы и методы. Обследовано 155 пациентов (14 мужчин и 61 женщина) с СД 1 и 2 типа в возрасте от 34 до 84 лет. Всем пациентам проводили стандартное клиническое и лабораторное обследование, с оценкой уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), хемокинов (монокин, индуцированный интерфероном-гамма (MIG), хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками (RANTES), факторов роста (фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A), уровней натрийуретических пептидов (натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (proBNP)). Оценивалась функция почек на основании содержания в сыворотке крови креатинина, подсчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, определения уровня альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин (А/К)). Проводилось эхокардиографическое исследование по стандартному протоколу с расчетом размерных, объемных и скоростных характеристик. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы smSTATA 14.2 for Mac (2018).

Результаты. У 57% пациентов с СД были выявлены значения BNP и proBNP, превышающие диагностические уровни BNP > 35 пг/мл и/или proBNP > 125 пг/мл. BNP и proBNP положительно коррелировали с гомоцистеином, мочевой кислотой, ИЛ-6, С-реактивным белком (СРБ), высокочувствительным СРБ (вчСРБ), А/К, креатинином, цистатином С, ФНО-альфа, хемокином (MIG, RANTES), факторами роста (FGF-23, VEGF-A) ($p < 0,05$). Согласно результатам множественного регрессионного анализа, предикторами увеличения proBNP являлись ИЛ-6, А/К, креатинин ($\beta = 0,70$, $p < 0,001$, $\beta = 3,51$, $p = 0,01$, $\beta = 0,97$, $p = 0,01$, соответственно). ROC анализ определил наибольшую диагностическую значимость креатинина для прогнозирования повышения proBNP. Значимость ИЛ-6 оказалась выше, чем А/К (AUC-0,777). Так, при уровне ИЛ-6 (AUC-0,789) = 3,1 мг/мл чувствительность и специфичность для увеличения концентрации proBNP составили 71,9% и 71,2%.

Заключение. ИЛ-6 может выступать в качестве независимого предиктора повышения натрийуретических пептидов у пациентов с СД. Дальнейшее изучение роли провоспалительных факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний необходимо для полного понимания патогенеза развития сердечной недостаточности, что в дальнейшем позволит создать предпосылки для поиска новой эффективной и безопасной патогенетической терапии.

EARLY AND ALTERNATIVE MARKERS OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

V. Vasilkova¹, T. Mokhort², L. Korotaeva³, Y. Yarets³, I. Pchelin⁴, V. Bayrasheva⁵, O. Shestovets³, Y. Borovets¹, E. Naumenko³, N. Filiptsova³

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus¹

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus²

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus³

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia⁴

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia⁵

e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com +375297301027

Key words: diabetes mellitus, chronic heart failure, interleukin-6.

FOR REFERENCES. V. Vasilkova, T. Mokhort, L. Korotaeva, Y. Yarets. Early and alternative markers of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* (Emergency cardiology and cardiovascular risks), 2021, vol. 5, no. 1, pp. 1122–1127.

Aim: to assess the relationship of proinflammatory cytokines and chemokines with the levels of natriuretic peptides in patients with diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. A total of 155 patients (14 men and 61 women) with type 1 and type 2 diabetes, aged 34 to 84 years, were examined. All patients underwent standard clinical and laboratory examination, with an assessment of the levels of pro-inflammatory cytokines (interleukin 6 (IL-6), tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha), chemokines (monokine induced by interferon-gamma (MIG), regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted (RANTES), growth factors (fibroblast growth factor-23 (FGF-23), vascular endothelial growth factor (VEGF-A), natriuretic peptides (B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide (proBNP)). Renal function was assessed based on the levels of serum creatinine, glomerular filtration rate (GFR), which was calculated according to the CKD-EPI formula, and albuminuria, which was assessed as albumin/creatinine ratio (A/C). An echocardiographic examination was conducted according to the standard protocol with the calculation of dimensional, volume and speed characteristics. Statistical data analysis was performed using smSTATA 14.2 for Mac (2018).

Results. 57% DM patients had BNP and proBNP levels exceeding the diagnostic values of BNP > 35 pg/ml and/or proBNP > 125 pg/ml. The levels of BNP and proBNP positively correlated with the levels of homocysteine, uric acid, IL-6, C-reactive protein (CRP), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), A/C, creatinine, cystatin C, TNF-alpha, chemokines (MIG, RANTES), growth factors (FGF-23, VEGF-A) ($p < 0.05$). According to multiple regression analysis, predictors for increased proBNP were IL-6, A/K, creatinine ($\beta = 0.70$, $p < 0.001$, $\beta = 3.51$, $p = 0.01$, $\beta = 0.97$, $p = 0.01$, respectively). ROC analysis determined the highest diagnostic significance of creatinine for the prediction of increased proBNP. The significance of IL-6 proved higher than A/C (AUC-0.777). Thus, when the level of IL-6 (AUC-0.789) was 3.1 mg/ml, the sensitivity and specificity for increased proBNP concentration were 71.9% and 71.2%, respectively.

Conclusion. IL-6 might be an independent predictor of increased levels of natriuretic peptide in patients with diabetes. Further study of the role of pro-inflammatory cytokines in the development of cardiovascular diseases will make it possible to finally decode the mechanisms of their pathogenesis, which will further allow us to understand their complex effect on the body and obtain information for the development of new effective and safe specific medicines.

Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета (СД) остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. По данным крупного проспективного исследования MRFIT, наличие СД увеличивает вероятность смерти от сердечно-сосудистых причин в 3 раза [1], а риск развития новых случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличивается в 1,7–3,3 раза. Наблюдаемая ассоциация СД и сердечной недостаточности может объясняться несколькими очевидными механизмами. Это и высокая распространенность у пациентов с СД наиболее значимых факторов риска СН – артериальной гипертензии и ИБС. Это и диабетическая кардиомиопатия, при которой развиваются структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов с СД, включающие увеличение массы миокарда левого желудочка, увеличение толщины стенок и объемов камер, миокардиальный фиброз, внутриклеточное накопление липидов, нарушение диастолической и систолической функции и снижение эластичности желудочка [2].

Несколько лет назад была предложена новая модель развития и прогрессирования ХСН, суть которой заключается в системном воспалении как катализаторе сердечно-сосудистых нарушений [3–6]. Согласно этой теории, неспецифическая активация макрофагов и моноцитов, реализующаяся при тяжелых нарушениях микроциркуляции, является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов [7–9]. В настоящее время известно более 30 видов цитокинов, гиперэкспрессия которых является триггером к развитию субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, поражению мембран кардиомиоцитов и их гипертрофии, усилению апоптоза кардиомиоцитов и избыточному развитию внеклеточного коллагеново-

го матрикса миокарда [10, 11]. Известен ряд тесно связанных компонентов иммунной системы, которые могут участвовать в патогенезе ХСН, и главные из них – провоспалительные цитокины, хемокины, оксид азота, молекулы адгезии, аутоантитела, эндотелины. Однако их роль в процессе формирования синдрома ХСН пока окончательно не определена.

Цель исследования

Оценить взаимосвязь провоспалительных цитокинов и хемокинов с уровнями натрийуретических пептидов (НУП) у пациентов с СД.

Материалы и методы

Обследовано 155 пациентов (40 мужчин и 115 женщин) с СД 1 и 2 типа с длительностью заболевания $13,70 \pm 8,94$ лет, в возрасте от 34 до 84 лет. У 86% пациентов, включенных в исследование, в анамнезе были ИБС и/или АГ. Критериями включения в основную группу исследования были: информированное согласие пациента, наличие СД 2 типа или СД 1 типа в анамнезе. С целью минимизации влияния других факторов из исследования исключались пациенты с заболеваниями щитовидной железы, сопровождающихся манифестным нарушением функции, с печеночной недостаточностью, активными формами гепатита, системными аутоиммунными заболеваниями, онкологическими заболеваниями в анамнезе, острыми коронарными событиями, с эпизодами тромбоэмболии легочной артерии, острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе менее 6 месяцев до начала исследования, пороками сердца, инфекционным эндокардитом, фибрилляцией предсердий, хрониче-

ской ревматической болезнью сердца, анемией средней и тяжелой степени тяжести, тяжелыми инфекциями, с указанием на злоупотребление алкоголем. Пациенты получали таблетированные сахароснижающие препараты (группы бигуанидов, сульфонилмочевины), комбинированную сахароснижающую терапию (группы бигуанидов, сульфонилмочевины, базальный инсулин), инсулинотерапию (генно-инженерные инсулины короткого и пролонгированного действия). Сопутствующая терапия пациентов была максимально стандартизирована с целью избежать дополнительных влияний и включала следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, диуретики, препараты ацетилсалициловой кислоты, статины.

Всем пациентам проводили клиническое и лабораторное обследование, включающее определение индекса массы тела (ИМТ), исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), С-реактивного белка (СРБ), высокочувствительного СРБ (вчСРБ), мочевой кислоты, липидного спектра крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липополисахаридов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липополисахаридов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липополисахаридов очень низкой плотности (ЛПОНП), интерлейкина-6 (ИЛ-6), уровней натрийуретических пептидов (BNP и proBNP) в сыворотке крови.

Оценивалась функция почек на основании содержания в сыворотке крови креатинина, подсчета СКФ по формуле СКД-ЕПІ, определения уровня альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин (А/К).

Дополнительные исследования включали определение уровня морфогенетического фосфатурического белка FGF-23. Количественную концентрацию FGF-23 (C-Terminal) в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов фирмы Biomedica (Австрия) методом иммуноферментного анализа. Определение уровней ФНО-альфа, хемокинов MIG и RANTES, фактора роста VEGF-A осуществлялось с использованием коммерческих наборов фирмы eBioscience (Австрия) методом иммуноферментного анализа.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате VIVID 9 EXP (M + B режим + цветное картирование) в положении пациента лежа на спине и на левом боку в стандартных эхокардиографических позициях по стандартному протоколу с расчетом размерных, объемных и скоростных характеристик.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы smSTATA 14.2 for Mac (2018). В представ-

ленной работе данные представляли в виде Me (25-75), где Me – медиана, 25 – 25-й процентиль и 75 – 75-й процентиль, min – минимальное значение, max – максимальное значение величины. При отсутствии подчинения закону нормального распределения оцениваемых переменных использовали непараметрический критерий U-теста Манна – Уитни. Оценку корреляционной зависимости проводили с помощью построения корреляционной сети с помощью программы Cytoscape 3.5.1 (США) и приложения к программе Metscape 3.1.3 с установлением порогов коэффициента корреляции > 0,3. После корреляционного анализа проводили множественный регрессионный анализ с вычислением коэффициента линейной регрессии (R^2) и построением уравнения линейной зависимости. Диагностическая точность биомаркеров оценивалась с помощью анализа характеристических кривых (ROC – анализ).

Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в наше исследование, имели ассоциированную патологию, представляющую морфологическую основу для развития ХСН. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 [12], следующим этапом в диагностике ХСН после оценки симптомов и признаков является определение натрийуретических пептидов (диагностические уровни BNP > 35 пг/мл и/или proBNP > 125 пг/мл). В нашем исследовании у 57% пациентов с СД были выявлены значения BNP и proBNP, превышающие диагностические показатели, что дало основание для проведения эхокардиографического исследования. У всех пациентов ФВ превышала 50% ($63,33 \pm 4,83\%$), а увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ≥ 115 г/м² для мужчин и ≥ 95 г/м² для женщин наблюдалось у 100% пациентов, что можно расценивать как наличие ХСН с сохраненной фракцией выброса.

Безусловно, существует множество сердечно-сосудистых и других причин, вызывающих повышение BNP и proBNP – это, например, возраст и почечная недостаточность [13]. Но, с другой стороны, уровень натрийуретических пептидов может снижаться у пациентов, страдающих ожирением [14]. В нашей работе и возраст (медиана 60 лет), и снижение функции почек (медиана креатинина 303 мкмоль/л) вполне могли обуславливать обнаруженный нами большой процент пациентов с СД и предположительно наличием ХСН, однако эти же пациенты имели и избыточную массу тела (медиана 28,52 кг/м²),

что, как указывалось выше, имеет обратный эффект на показатели VNP и proBNP.

Таким образом, исходя из критериев диагностики ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) (анамнез заболевания (ИБС, АГ, ХБП), ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, повышенные уровни НУП, гипертрофия ЛЖ по данным Эхо-КГ), мы разделили наших пациентов на 2 группы: с ХСН-сФВ и без ХСН (таблица 1).

Как видно из данных таблицы, уровни ТГ у пациентов с СД и ХСН были достоверно выше, чем у пациентов с СД без ХСН (2,10 (1,57-2,40) ммоль/л против 1,54 (1,09-2,10) ммоль/л, соответственно). При этом изменений со стороны других параметров липидного спектра крови между группами получено не было. Пациенты с ХСН имели выраженные изменения со стороны показателей почечной функции. Так, уровни креатинина и экскреция белка с мочой были значимо выше, чем у группы без ХСН (303,0 (155,0-437,5) мкмоль/л против 71,0 (61,0-86,0) мкмоль/л и 24,95 (8,55-51,35) мг/ммоль против 2,95 (2,33-7,96) мг/ммоль, соответственно). Концентрация провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, как и уровни СРБ, вчСРБ, гомоцистеина, мочевой кислоты, были также достоверно выше в группе СД и ХСН, чем без ХСН.

У пациентов с СД и повышенными уровнями НУП масса миокарда ЛЖ и ИММЛЖ были достоверно больше, чем у пациентов с нормальными уровнями НУП (272,0 (242,0-312,0) против 216,0 (170-240,5) г и 146,5 (127,75-168,0) против 128,5 (117,5-151,0) г/м², соответственно, $p < 0,001$).

Построение корреляционных сетей с установлением порога значения корреляционного коэффициента $> 0,3$ выявило взаимосвязь VNP и proBNP с возможными факторами корреляции (рисунок 1). На данном рисунке представлены все показатели, имеющие достоверные значения при $p < 0,05$. Наиболее сильные корреляционные взаимоотношения наблюдались между proBNP и креатинином ($r = 0,77$, $p = 0,00001$), proBNP и А/К ($r = 0,74$, $p = 0,00001$), proBNP и ИЛ-6 ($r = 0,73$, $p = 0,0001$), proBNP и гомоцистеином ($r = 0,64$, $p = 0,00001$), proBNP и вчСРБ ($r = 0,57$, $p = 0,00001$), proBNP и VEGF-A ($r = 0,47$, $p = 0,005$), proBNP и FGF-23 ($r = 0,59$, $p = 0,00001$), proBNP и RANTES ($r = 0,41$, $p = 0,0001$), proBNP и MIG ($r = 0,47$, $p = 0,00001$), proBNP и ФНО-альфа ($r = 0,38$, $p = 0,02$).

Результаты корреляционного анализа позволили включить значимые переменные в множественный регрессионный анализ для проверки ассоциации proBNP с уровнями цитокинов, факторов роста и других параметров (таблица 2).

Таблица 1.

Характеристика пациентов группы с СД в зависимости от наличия ХСН, (Me, 25%-75%ДИ)

Показатель	Группа пациентов с СД, n = 155		P
	ХСН-сФВ n = 89	без ХСН n = 66	
Возраст, лет	61,00 (55,00-67,00)	57,00 (44,00-65,0)	NS
ИМТ, кг/м ²	28,52 (25,06-34,95)	31,59 (26,06-35,20)	NS
Уровень HbA _{1c} , %	8,70 (7,95-9,40)	8,90 (7,90-9,60)	NS
ТГ, ммоль/л	2,10 (1,57-2,40)	1,54 (1,09-2,10)	0,0006
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,34 (1,06-1,62)	1,27 (1,06-1,47)	NS
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,45 (2,75-3,92)	3,17 (2,69-3,69)	NS
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,84 (0,60-1,03)	0,70 (0,49-0,97)	NS
ОХ, ммоль/л	5,20 (4,70-6,10)	5,20 (4,70-5,70)	NS
Креатинин, мкмоль/л	303,00 (155,00-437,50)	71,00 (61,00-86,00)	<0,0001
А/К, мг/ммоль	24,95 (8,55-51,35)	2,95 (2,33-7,96)	<0,0001
Мочевая кислота, ммоль/л	0,32 (0,25-0,38)	0,51 (0,36-0,60)	<0,0001
VEGF-A, пг/мл	551,8 (222,63-834,2)	299,65 (226,89-481,8)	0,004
FGF-23, пмоль/л	3,22 (1,09-9,55)	0,52 (0,27-1,08)	<0,0001
RANTES, нг/мл	97,87 (78,0-151,40)	74,52 (61,67-88,41)	<0,0001
ФНО-альфа, пг/мл	14,89 (8,83-25,91)	11,60 (8,19-17,15)	NS
MIG, пг/мл	502,6 (121,71-960,05)	107,81 (73,37-231,93)	<0,0001
СРБ, мг/л	8,2 (5,65-11,1)	3,15 (1,65-5,65)	<0,0001
вчСРБ, мг/л	9,5 (7,0-13,5)	4,2 (2,5-6,95)	<0,0001
ИЛ-6, мг/мл	7,96 (2,85-12,65)	1,9 (1,6-3,12)	<0,0001
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,0 (10,25-21,3)	8,7 (7,45-11,5)	<0,0001
BNP, пг/мл	203,35 (101,25-346,95)	24,4 (19,65-29,65)	<0,0001
proBNP, пг/мл	537,85 (226,1-787,0)	76,4 (55,35-100,75)	<0,0001
Масса миокарда ЛЖ, г	272,0 (242,0-312,0)	216,0 (170-240,5)	<0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	146,5 (127,75-168,0)	128,5 (117,5-151,0)	<0,0001
Фракция выброса ЛЖ, %	62,00 (59,00-62,00)	65,00 (62,00-65,00)	<0,0001

Примечание – NS – статистически незначимо, ЛЖ – левый желудочек, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Table 1.

Characteristics of patients with diabetes, depending on the presence of CHF, (Me, 25%-75% CI)

Parameter	DM group, n = 155		p
	CHFpEF n = 89	without CHF n = 66	
Age, years	61,00 (55,00-67,00)	57,00 (44,00-65,0)	NS
BMI, kg/m ²	28,52 (25,06-34,95)	31,59 (26,06-35,20)	NS
HbA _{1c} , %	8,70 (7,95-9,40)	8,90 (7,90-9,60)	NS
TG, mmol/l	2,10 (1,57-2,40)	1,54 (1,09-2,10)	0,0006
HDL-C, mmol/l	1,34 (1,06-1,62)	1,27 (1,06-1,47)	NS
LDL-C, mmol/l	3,45 (2,75-3,92)	3,17 (2,69-3,69)	NS
VLDL-C, mmol/l	0,84 (0,60-1,03)	0,70 (0,49-0,97)	NS
TC, mmol/l	5,20 (4,70-6,10)	5,20 (4,70-5,70)	NS
Creatinine, mcml/l	303,00 (155,00-437,50)	71,00 (61,00-86,00)	< 0,0001
A/C, mg/mmol	24,95 (8,55-51,35)	2,95 (2,33-7,96)	< 0,0001
Uric acid, mmol/l	0,32 (0,25-0,38)	0,51 (0,36-0,60)	< 0,0001
VEGF-A, pg/ml	551,8 (222,63-834,2)	299,65 (226,89-481,8)	0,004
FGF-23, pmol/l	3,22 (1,09-9,55)	0,52 (0,27-1,08)	< 0,0001
RANTES, ng/ml	97,87 (78,0-151,40)	74,52 (61,67-88,41)	< 0,0001
TNF-alpha, пг/мл	14,89 (8,83-25,91)	11,60 (8,19-17,15)	NS
MIG, pg/ml	502,6 (121,71-960,05)	107,81 (73,37-231,93)	< 0,0001
CRP, mg/l	8,2 (5,65-11,1)	3,15 (1,65-5,65)	< 0,0001
hsCRP, mg/l	9,5 (7,0-13,5)	4,2 (2,5-6,95)	< 0,0001
IL-6, mg/ml	7,96 (2,85-12,65)	1,9 (1,6-3,12)	< 0,0001
Homocysteine, μmol/l	14,0 (10,25-21,3)	8,7 (7,45-11,5)	< 0,0001
BNP, pg/ml	203,35 (101,25-346,95)	24,4 (19,65-29,65)	< 0,0001
proBNP, pg/ml	537,85 (226,1-787,0)	76,4 (55,35-100,75)	< 0,0001
Left ventricular mass, g	272,0 (242,0-312,0)	216,0 (170-240,5)	< 0,0001
LVMI, g/m ²	146,5 (127,75-168,0)	128,5 (117,5-151,0)	< 0,0001
LVEF, %	62,00 (59,00-62,00)	65,00 (62,00-65,00)	< 0,0001

Note – NS – statistically nonsignificant, LV – left ventricular, LVMI – left ventricular mass index.

Рисунок 1. Графическое изображение корреляционной сети BNP и proBNP с возможными факторами корреляции у пациентов с СД (Толщина линий представляет силу корреляции. Красные линии – положительная корреляция. Синие линии – отрицательная корреляция)

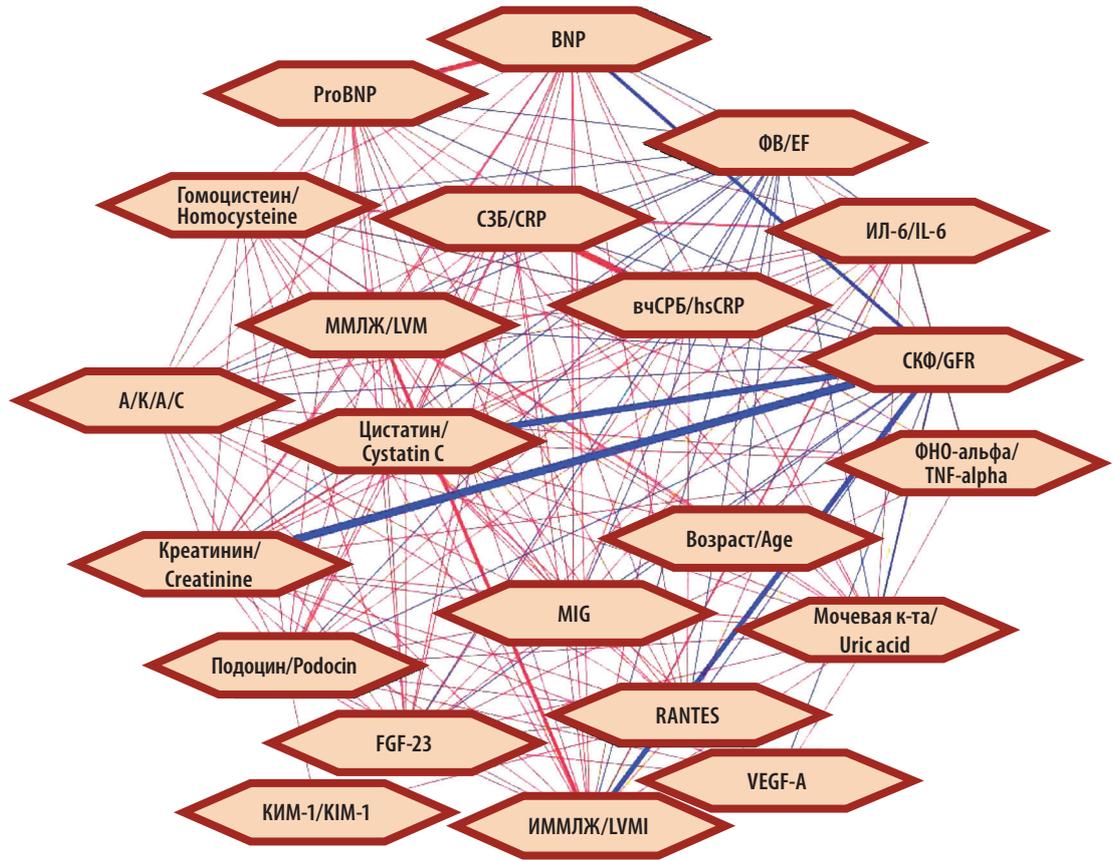


Figure 1. Graphical representation of the correlation network BNP and proBNP with possible correlation factors in patients with diabetes (Line weights represent the strength of the correlation. Red lines are positive correlation. Blue lines are negative correlation)

Таблица 2. Множественный линейный регрессионный анализ proBNP со значимыми факторами, заданными для возраста, гомотеистеина, вчСРБ, VEGF-A, FGF-23, RANTES, MIG, ФНО-альфа, ИЛ-6, А/К и креатинина

Признак	β	p	95% CI
Возраст	-0,91	0,66	-4,97;3,14
Гомоцистеин	-1,56	0,59	-7,29;4,16
вчСРБ	6,70	0,10	-1,24;14,63
VEGF-A	0,06	0,53	-0,13;0,25
FGF-23	-7,34	0,50	-28,62;13,94
RANTES	-0,95	0,24	-2,54;0,64
MIG	0,01	0,83	-0,07;0,09
ФНО-альфа	0,74	0,79	-4,84;6,33
ИЛ-6	1,70	<0,001	1,51;2,49
А/К	3,51	0,01	0,91;6,12
Креатинин	0,97	0,01	0,30;1,64
$R^2 = 0,60$			

Примечание – β – нестандартизированный регрессионный коэффициент; CI: – конфиденциальный интервал.

Table 2. Multiple linear regression analysis of proBNP with significant factors adjusted for age, homocysteine, hsCRP, VEGF-A, FGF-23, RANTES, MIG, TNF-alpha, IL-6, A/C and creatinine

Признак	β	p	95% CI
Age	-0,91	0,66	-4,97;3,14
Homocysteine	-1,56	0,59	-7,29;4,16
hsCRP	6,70	0,10	-1,24;14,63
VEGF-A	0,06	0,53	-0,13;0,25
FGF-23	-7,34	0,50	-28,62;13,94
RANTES	-0,95	0,24	-2,54;0,64
MIG	0,01	0,83	-0,07;0,09
TNF-alpha	0,74	0,79	-4,84;6,33
IL-6	1,70	<0,001	1,51;2,49
A/C	3,51	0,01	0,91;6,12
Creatinine	0,97	0,01	0,30;1,64
$R^2 = 0,60$			

Note – β – non-standardized regression coefficient; CI: – confidential interval.

Известно, что хроническая гипергликемия при СД, независимо от наличия ИБС и артериальной гипертензии, является причиной непосредственного поражения сердечной мышцы, которое приводит к нарушению функции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности. В нашем исследовании мы не получили достоверной корреляции между HbA1c и натрийуретическими пептидами ($p > 0,05$). Возможно, отрицательный результат связан с сахароснижающей терапией, направленной на достижение целевых значений гликемии.

Результаты множественного регрессионного анализа указывают на потенциальную роль ИЛ-6, А/К, креатинина в качестве предикторов увеличения proBNP ($\beta = 0,70$, $p < 0,001$, $\beta = 3,51$, $p = 0,01$, $\beta = 0,97$, $p = 0,01$, соответственно). И если роль креатинина и А/К как независимых предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза доказана и не подвергается сомнению [15–17], то роль ИЛ-6 как альтернативного маркера представляет интерес. Проведенные исследования показывают, что ИЛ-6 может выступать в качестве независимого предиктора развития инфаркта миокарда у здоровых лиц, а также общей смертности у пожилых [18]. Помимо этого, имеются все основания считать, что высокий титр ИЛ-6 может способствовать ухудшению прогноза пациентов с ХСН, получающих специфическое лечение [19, 20].

С целью оценки диагностической значимости исследуемых биомаркеров для прогнозирования увеличения НУП нами был выполнен сравнительный анализ площадей под характеристическими кривыми (ROC AUC) исследуемых показателей. Для каждого из данных биомаркеров были вычислены оптимальные значения порога отсечения на основании максимальной чувствительности и специфичности (рисунок 2).

В результате мы получили следующую картину: как и предполагалось, наибольшая диагностическая значимость была выявлена у креатинина (AUC-0,893), но при этом значимость ИЛ-6 оказалась выше, чем А/К (AUC-0,777). Так, при уровне ИЛ-6 (AUC-0,789) = 3,1 мг/мл чувствительность и специфичность для увеличения концентрации проBNP составили 71,9% и 71,2%.

Таким образом, концепция формирования ХСН многогранна. Как показывают последние исследования в этой области, огромное значение в патогенезе ХСН принадлежит установлению роли активации цитокинов [21, 22], что создает предпосылки для прогрессирования уже имеющихся сердечно-сосудистых осложнений в условиях СД и диабетической кардиомиопатии.

Заключение

Определенная нами ассоциация ИЛ-6 и натрийуретических пептидов у пациентов с СД демонстрирует новые представления о механизмах формирования сердечной недостаточности. Дальнейшее изучение роли провоспалительных факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний необходимо для полного понимания патогенеза разви-

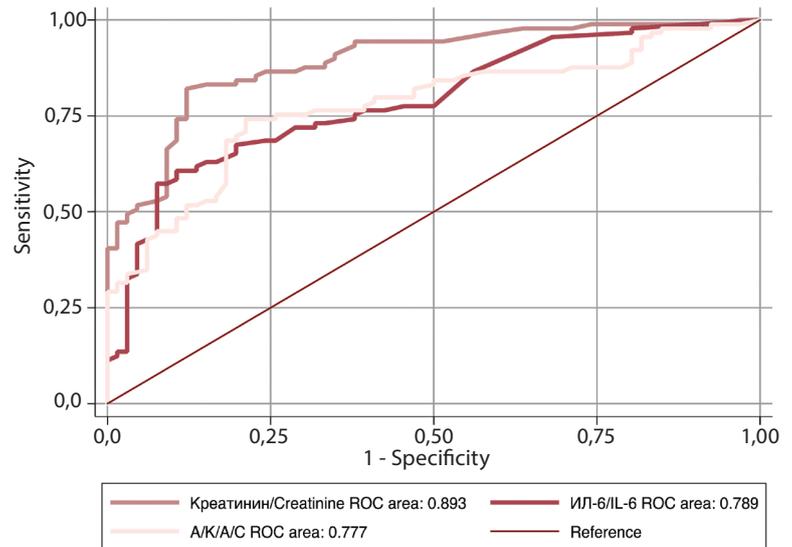


Рисунок 2. ROC-анализ определения диагностической значимости ИЛ-6, А/К и креатинина для прогнозирования развития ХСН

Figure 2. ROC analysis of diagnostic the significance of IL-6, A/C and creatinine for predicting the development of CHF

тия сердечной недостаточности, что в дальнейшем позволит создать предпосылки для поиска новой эффективной и безопасной патогенетической терапии.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы по договору с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (БРФФИ) No M17PM-113 от 01.06.2017 и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках проекта 17-54-04080.

REFERENCES

- Christodoulidis G., Vittorio T.J., Fudim M., Lerakis S., Kosmas C.E. Inflammation in coronary artery disease. *Cardiol Rev*, 2014, vol. 22, no. 6, pp. 279-288.
- Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*, 2007, vol. 115, pp. 3213-3223.
- Ruparella N., Chai J.T., Fisher E.A., Choudhury R.P. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. *Na. Rev Cardiol*, 2017, vol. 14, pp. 133-144.
- Volpato S., Guralnik J.M., Ferrucci L., Balfour J., Chaves P., Fried L.P., Harris T.B. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation*, 2001, vol. 103, pp. 947-953.
- Upadhyay R.K. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders. *J. Lipids*, 2015. doi: 10.1155/2015/971453.
- Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovasc Res*, 2009, vol. 81, pp. 482-490.
- Pitsavos C., Panagiotakos D.B., Menotti A., Chrysoshoou C., Skoumas J., Stefanadis C., Donatas A., Toutouzas P. Forty-Year Follow-Up of Coronary Heart Disease Mortality and Its Predictors: The Corfu Cohort of the Seven Countries Study. *Prev Cardiol*, 2003, vol. 6, pp. 155-160.
- Kosmas C.E., Silverio D., Tsonidou C. The Impact of Insulin Resistance and Chronic Kidney Disease on Inflammation and Cardiovascular Disease. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2018, vol. 11, pp. 12-16. doi: 10.1177/1179551418792257.
- Bongartz G.L., Cramer M.J., Doevendans P.A., Joles J.A., Braam B. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited. *Eur Heart J*, 2005, vol. 26, no. 1, pp. 11-17.
- Feldman A.M., Brostow M.R., Parmley W.W., Carson P.E., Pepine C.J., Gilbert E.M., Strobeck J.E., Hendrix G.H., Powers E.R., Bain R.P. et al. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *New Engl J Med*, 1993, vol. 329(3), pp. 149-155. doi: 10.1056/NEJM199307153290301.
- Westman P.C., Lipinski M.J., Luger D., Waksman R., Bonow R.O., Wu E., Epstein S.E. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2016, vol. 67, no. 17, pp. 2050-2060. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.073.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, pp. 2129-2200.
- Maisel A., Mueller C., Adams K., Anker S.D., Aspromonte N., Cleland J.G.F., Cohen-Solal A., Dahlstrom U., DeMaria A., DiSomma S., Filippos G.S., Fonarow G.C., Jourdain P., Komajda M., Liu P.P., McDonagh T., McDonald K., Mebazaa A., Niemi-

- nen M.S., Peacock W.F., Tubaro M., Valle R., Vanderhyden M., Yancy C.W., Zannad F., Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*, 2008, vol. 10, no. 9, pp. 824-839. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
- Madamanchi C., Alhosaini H., Sumida A., Runge M.S. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*, 2014, vol. 176 (3), pp. 611-617. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.007.
- Moiseev V.S., Muchin N.A., Kobalava Zh.D., Villeval'de S.V., Efreimovzeva M.A., Kozlovskaya L.V., Kotovskaya Yu.V., Fomin V.V., Shal'nova S.A., Ageev E.T., Arutyunov G.P., Boyzov S.A., Borisov I.A., Volkova E.G., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grinshteyn Yu.I., Dobronravov V.A., Drapkina O.M., Duplyakov D.V. i dr. Funktsional'noe sostoyanie pochetk i prognozirovanie serdечно-sosudistogo riska [Renal function and prediction of cardiovascular risk]. *Kardio-vaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2008, vol. 7, no. 6(3), s. 1-20. (in Russian).
- Plischke M., Neuhold S., Kohl M., Heinze G., Sunder-Plassmann G., Pacher R., Hülsmann M. Renal function in heart failure: a disparity between estimating function and predicting mortality risk. *Eur J Heart Fail*, 2013, vol. 15, no. 7, pp. 763-770.
- Ronco C., Chionh C.Y., Haapio M., Anavekar N.S., House A., Bellomo R. The cardio-renal syndrome. *Blood Purif*, 2009, vol. 27, no. 1, pp. 114126. doi: 10.1159/000167018.
- Hedayat M., Mahmoudi M.J., Rose N.R., Rezaei N. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. *Heart Fail Rev*, 2010, vol. 15, no. 6, pp. 543-562. doi: 10.1007/s10741-010-9168-4.
- de Groot P., Ennezat P.V., Mouquet F. Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure. *Vasc Health Risk Manag*, 2007, vol. 3, no. 4, pp. 431-439.
- Boffa G.M., Zaninotto M., Sartor R., Mion M., Berton A., Pasqualetto C., Razzolini R., Plebani M. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as biochemical markers of heart failure: a head-to-head clinical comparison with B-type natriuretic peptide. *J Cardiovasc Med(Hagerstown)*, 2009, vol. 10, no. 10, pp. 758-764. doi: 10.2459/JCM.0b013e32832ce8e2.
- Salvador A.M., Nevers T., Velázquez F., Aronovitz M., Wang B., Abadia Molina A., Jaffe I.Z., Karas R.H., Blanton R.M., Alcaide P. Intercellular adhesion molecule regulates left ventricular leukocyte infiltration, cardiac remodeling, and function in pressure overload-induced heart failure. *J Am Heart Assoc*, 2016, vol. 5, p. e003126.
- Glezeva N., Baugh J.A. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail Rev*, 2014, vol. 19, pp. 681-694.

Поступила 11.06.2020