

Резистин и диабетическая кардиомиопатия: патогенетические взаимосвязи

Ан.А.Александров¹, О.А.Шацкая¹, С.С.Кухаренко¹, М.Н.Ядрихинская¹, Е.Н.Абдалкина², Е.Н.Дроздова¹, М.В.Шестакова¹

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва;

²НОУ ВПО Медицинский институт «Реавиз», Самара

Люди в своем большинстве живо интересуются всем на свете, за исключением того, что действительно стоит знать.

Оскар Уайльд

Хорошо известно, что основная причина сердечно-сосудистой смертности больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) связана с развитием застойной сердечной недостаточности (СН). Существенный вклад в ее развитие вносят осложнения ишемической болезни сердца (ИБС), которая встречается у данной категории пациентов в 2–4 раза чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. При этом развитие застойной СН приобретает особенно злокачественный характер в связи с тем, что при СД ишемизация миокарда протекает на фоне специфических изменений сердечной мышцы, возникающих под влиянием нарушенного углеводного обмена. Подобное некоронарогенное поражение миокарда у больных СД носит название диабетической кардиомиопатии.

Диабетическая кардиомиопатия характеризуется наличием гипертрофии миокарда, снижением сократительной способности и нарушением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), апоптозом кардиомиоцитов, фиброзом миокарда, в том числе связанным с общим увеличением содержания коллагена и преобладанием коллагена 3-го типа над коллагеном 1-го типа, развитием недостаточности кровообращения. К сожалению, механизмы развития этого состояния недостаточно ясны.

Миокардиальное ремоделирование: фундаментальная концепция

Сердце обладает значительными возможностями изменять размер, форму и свои клеточно-молекулярные свойства в ответ на изменение гемодинамических или метаболических условий. К подобным факторам относятся и изменения потребляемых миокардом энергоносителей, как это имеет место при СД. За счет подобного ремоделирования сердце имеет возможность поддерживать внешнюю работоспособность на клинически приемлемом уровне [1].

Важную роль в данном патофизиологическом миокардиальном ответе играют многочисленные типы клеток миокарда. Во-первых, это преимущественно кардиомиоциты и кардиальные фибробласты, во-вторых – эндотелиальные клетки и присутствующие в миокарде клеточные элементы крови. При этом характер ответа разных клеточных элементов зависит от свойств воздействующих факторов.

Кардиомиоциты составляют большую часть миокарда, поэтому их гипертрофия с увеличением количества сократительных белков или других внутриклеточных кардиомиоцитарных органелл обязательно приводит к всеобщей кардиальной и особенно желудочковой гипертрофии.

Немиоцитарные клеточные компоненты миокарда (кардиальные фибробласты, эндотелиальные клетки и клеточные элементы крови) также способствуют развитию гипертрофии. При этом они или сами увеличиваются в количестве, или начинают продуцировать ненормально большое количество разных молекул, кото-

рые могут как накапливаться внутри данных клеток, так и секретироваться в межмиокардиальное внесклеточное пространство.

Подобный ремоделирующий процесс, по сути, является адаптивным, компенсаторным ответом, направленным на усиление сократительных возможностей сердечной мышцы и сохранение ее достаточной работоспособности и общего системного гомеостаза.

Однако если такие индуцированные изменения носят вначале адаптивный характер, их длительное сохранение в большинстве случаев приводит к нарушению функционирования сердечной мышцы [2] и появлению клинических признаков сердечно-сосудистой недостаточности.

Генерация сократительной силы и передача сократительного усилия

Функция сердца связана с нагнетанием крови в сосудистое русло. В основе ее лежит сократительное усилие, осуществляемое саркомерами кардиомиоцитов. Однако одного только усилия, развиваемого саркомерами, недостаточно для осуществления полезной кардиальной работы. Произведенное усилие не принесет нужных результатов, если оно одновременно будет передаваться в диаметрально противоположных направлениях саркомера. Усилие должно осуществляться в тщательно скоординированной форме вдоль вектора, который позволяет эффективно сокращаться как отдельному кардиомиоциту, так и миокарду в целом. Передача направленного усилия осуществляется за счет связи саркомера кардиомиоцита с экстрацеллюлярным матриксом миокарда с помощью сложного комплекса «соединительных» белков [3]. Многие из этих белков продуцируются кардиальными фибробластами.

Принципиальная важность механизма, направленно передающего миокардиальное усилие от саркомера к экстрацеллюлярному матриксу, для реализации функции сократимости миокарда стала особенно очевидной в последние 10 лет. Наблюдение за пациентами с разными формами врожденной мышечной дистрофии обнаружило у большинства из них нарушение сократительной функции сердца, ведущее к развитию недостаточности кровообращения [3–5].

Оказалось, что основная причина слабости периферической мускулатуры и нарушения сократительной функции сердца у этих больных связана с врожденными точечными генными мутациями, приводящими к дефициту синтеза «соединительного» белка дистрофина, физически соединяющего саркомер мышечной клетки с экстрацеллюлярным матриксом. In vitro саркомеры кардиомиоцитов, выделенные у пациентов с данными формами мышечной дистрофии, сокращались совершенно нормально. Однако in vivo передача усилия с саркомера кардиомиоцита на экстрацеллюлярный матрикс была нарушена, и работоспособность ЛЖ значительно снижена.

Эти исследования являются основополагающими для современного понимания физиологической значимости «соединительных» белков в реализации сократительной функции кардиомиоцитов сердца. Необходимо помнить при этом, что нарушения передачи сократительного усилия, связанные с патологией дистрофина, – это только один из возможных вариантов поражения «соединительных» белков, участвующих в направленной передаче мышечного усилия.

Таким образом, нормальное «миоцит-матриксное» взаимодействие должно быть принципиально сохранено для того, чтобы механическая функция сердца была адекватна предъявляемым требованиям.

Факторы, контролирующие экстрацеллюлярный матрикс

Экстрацеллюлярный матрикс является остовом, на котором сформирован кардиомиоцит. Синтез экстрацеллюлярного матрикса, включающего протеогликаны, гликоаминогликаны, коллаген, гликопротеины, определяется преимущественно или исключительно активностью функционирования кардиальных фибробластов [6]. В настоящее время известно, что «соединительный» белок дистрофин также синтезируется в фибробластах миокардиальной ткани.

Воздействие фибробластов на специфические компоненты экстрацеллюлярного матрикса связано с транскрипцией и трансляцией генов фибробластов, кодирующих синтез и деградацию этих белковых компонентов.

Активность синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса зависит от относительной активности матриксных металлопротеаз (ММП), которые расщепляют и деградируют матриксные белки [7], и эндогенных тканевых ингибиторов металлопротеаз – ТИМП (Woessner, 1991), замедляющих распад этих белков. Комплекс ММП/ТИМП также преимущественно продуцируется в кардиофибробластах.

Комплекс ММП/ТИМП может или повышать общее содержание фиброзной ткани в миокарде, или ремоделировать экстрацеллюлярный матрикс, изменяя пропорциональное содержание его специфических компонентов. Синтез и деградация разных элементов экстрацеллюлярного миокардиального матрикса определяются деятельностью описанных факторов, и от их суммарного результата зависит выраженность кардиального фиброза.

Характеристики экстрацеллюлярного матрикса являются первичными детерминантами пассивных диастолических свойств сердца [2, 8]. Эта функция в пер-

вую очередь поддерживается миокардиальным коллагеном.

Диастолические свойства сердечной мышцы изменяются при перераспределении коллагеновых изоформ. Коллаген 1-го типа, образующий мало поперечных связей, – это превалирующая изоформа в нормальном сердце, что и обеспечивает нормальную податливость миокарда. Коллаген 3-го типа образует много поперечных связей и снижает способность сердечной стенки к растяжению.

Любые воздействия, которые увеличивают количество изоформ коллагена 3-го типа в ЛЖ, повышают дополнительное диастолическое давление в желудочке за счет увеличения ригидности стенок желудочка. В результате – ненормально высокое желудочковое диастолическое давление при любом уровне желудочкового объема в обязательном порядке передается на легочные сосуды, усиливая легочный сосудистый застой и приводя к развитию признаков застойной недостаточности.

Кардиомиоциты ответственны как за активное сокращение, так и за активное миокардиальное расслабление.

Кроме того, оказалось, что кардиомиоциты секретируют биологически активное соединение под названием «резистин», прямо участвующее в обмене коллагена сердечной мышцы. Механизм подобного воздействия представлен на рис. 1.

Таким образом, кардиомиоцит и кардиофибробласт представляют собой тесно взаимосвязанный функционально-морфологический комплекс. С одной стороны, он позволяет осуществлять эффективное направленное сократительное усилие, морфологически обеспечивая существование как саркомера, так и экстрацеллюлярного матрикса, функционирующих как единое целое. С другой – каждый из этих двух компонентов единого комплекса оказывает регулирующее метаболическое воздействие на состояние своего визави, что, по-видимому, и обеспечивает их адекватное взаимоприспособление в изменяющихся условиях функционирования миокарда как единого целого (рис. 2).

Резистин и сахарный диабет

История открытия резистина насчитывает около 14 лет. Резистин, известный также как адипоцит-специфический секретируемый фактор, идентифицирован в 2000–2001 гг. тремя группами исследователей в клетках белой жировой ткани. Резистин относится к семейству цистеинсодержащих белков FIZZ (found in inflammatory zone – обнаруженные в зоне воспаления) или RELMs (resistin like molecules – резистиноподобные молекулы), циркулирует в плазме в виде пептида массой 12,5 кДа [11]. У человека резистин вырабатывается клетками костного мозга, легких, кардиомиоцитами, плацентарной тканью, клетками поджелудочной железы и др. Синтез резистина происходит в ответ на разные стимулы, в том числе провоспалительные цитокины, липополисахариды, а также генетически детерминированные факторы.

Резистин влияет на несколько типов клеток, способствуя воспалению, инсулинорезистентности и атеросклерозу путем активации ядерного фактора κB (NF- κB). Резистин вносит свой вклад в патогенез атеросклероза путем разрушения сосудистого эндотелия, а также увеличения пролиферации гладкомышечных клеток и преобразования пенных клеток. Резистин напрямую влияет на функцию кардиомиоцитов, предрасполагая к повреждению миокарда. Резистин рассматривается в настоящее время как один из факторов, влияющих на развитие гипертрофии миокарда (рис. 3).

Особое внимание к резистину как к возможному маркеру сердечно-сосудистой патологии при СД 2, было привлечено исследованием Gargano Heart Study

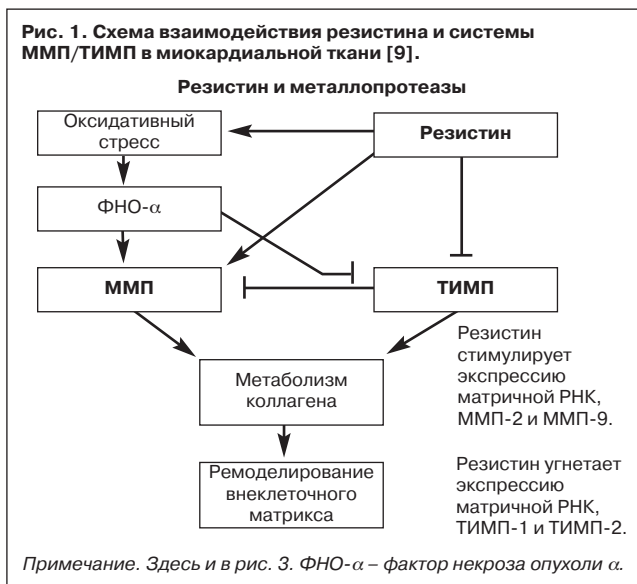
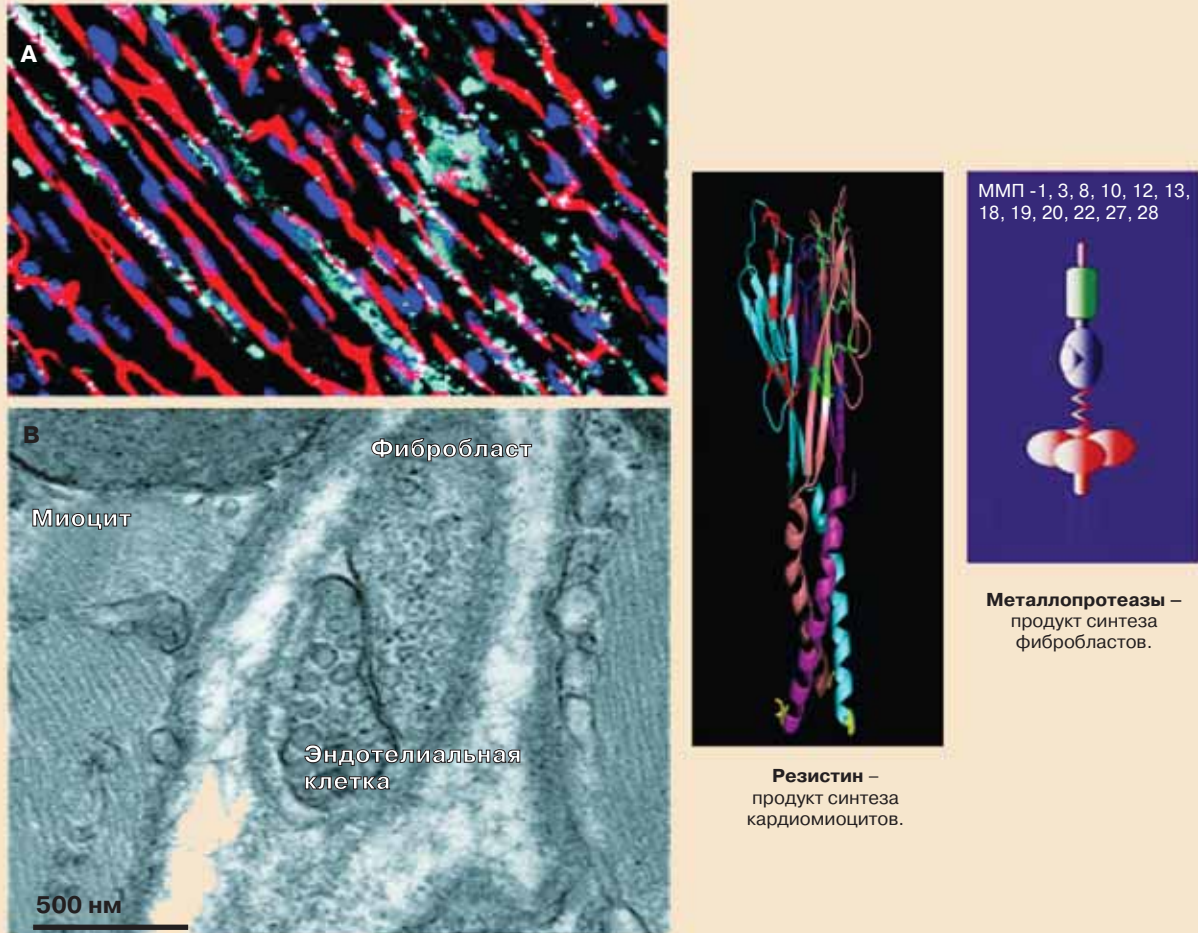


Рис. 2. Интракардиальные факторы контроля фиброза и гипертрофии миокарда [10, 11].

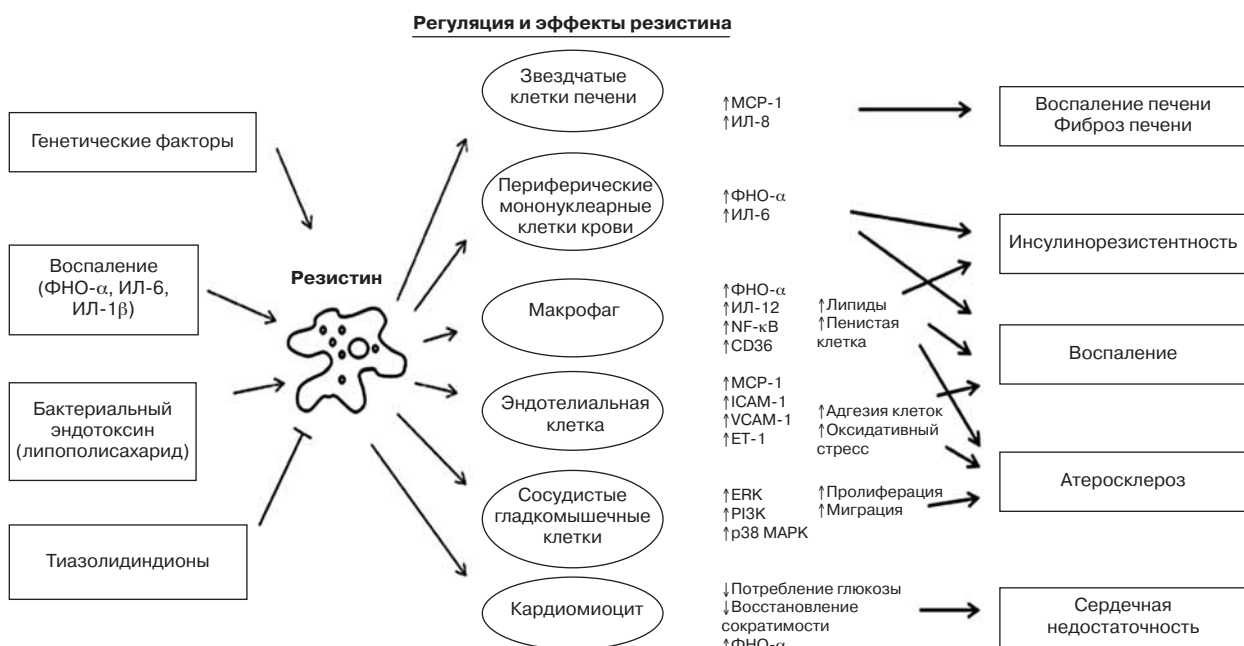


(GHS), опубликованным в 2013 г. [13]. Исследование GHS включало 798 европейцев, проживающих в Италии, с диагнозом СД 2. Эти больные с 2001 по 2008 г. наблюдались в Эндокринологическом центре IRCCS «Casa Sollievo della Sofferenza» в San Giovanni Rotondo (Gargano, Center East Coast of Italy) в рамках исследования по генетике сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследователи обнаружили, что смертность этих пациентов достоверно зависела от уровня резистина в крови (рис. 4).

При оценке кардиальных эффектов резистина было обнаружено, что диабетическое сердце экспрессирует высокие уровни резистина (M.Kim, 2011) и что морфологическая картина миокарда при диабетической кар-

Рис. 3. Роль резистина в воспалении, гомеостазе глюкозы и развитии сердечно-сосудистых заболеваний [12].



Примечание. ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Таблица 1. Морфологическая картина миокарда при диабетической кардиомиопатии и гиперрезистинемии [14, 15]

Диабетическая кардиомиопатия	Влияние гиперрезистинемии на миокард
Гипертрофия миокарда Снижение сократительной способности миокарда Нарушение диастолической функции ЛЖ Апоптоз кардиомиоцитов Фиброз миокарда: увеличение содержания коллагена, преобладание коллагена 3-го типа над коллагеном 1-го типа Развитие недостаточности кровообращения	Гипертрофия миокарда Снижение сократительной способности миокарда Нарушение диастолической функции ЛЖ Апоптоз кардиомиоцитов Фиброз миокарда: увеличение содержания коллагена, преобладание коллагена 3-го типа над коллагеном 1-го типа Развитие недостаточности кровообращения
Circulation 2007; 115: 3213–23.	J Moll Cell Cardiol 2011; 51 (2):144–55.

диомиопатии практически не отличается от таковой при гиперрезистинемии (табл. 1)

Эти данные позволили высказать гипотезу о том, что гиперрезистинемия, вероятно, является прогностически значимым маркером развития диабетической кардиомиопатии [16].

В 2012 г. нам представилась возможность оценить влияние резистина на сердечно-сосудистые показатели больных СД 2.

В своей работе мы поставили перед собой **цель**: оценить влияние резистина сыворотки на состояние гипертрофированного ЛЖ сердца с сохраненной фракцией выброса (ФВ) у больных СД 2 с признаками недостаточности кровообращения.

Материалы и методы

В исследование включены 60 больных СД 2 с ИБС, имеющих хроническую СН (ХСН) II–III функционального класса (ФК) по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация), госпитализированных в отделение кардиологии в 2012 г. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2. Среди обследованных были 12 мужчин и 48 женщин с медианой возраста 62 [56; 68] года. Длительность СД составила 12 [6; 17] лет, все пациенты получали сахароснижающую терапию. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) находился на уровне 8,2% [7,3; 9,4]. Гипертонической болезнью (ГБ) страдали 58 человек (63,3% – II стадии и 33,3% – III стадии). Все пациенты получали β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и статины.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование (стандартный набор клинических анализов, гликемический профиль, HbA_{1c}, исследование функции почек и сердечно-сосудистой системы).

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась с помощью ультразвуковой диагностической системы с интегрированным стресс-пакетом HDI-5000cv фирмы ATL (США). В М- и В-режимах оценивались толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), а также задней стенки (ЗС) ЛЖ (в диастолу), конечный диастоли-

ческий размер (КДР) ЛЖ. Из апикальной позиции рассчитывались площади левого (ЛП) и правого предсердия (за критерий нормы принималось значение 20 см² и менее).

Массу миокарда (ММ) рассчитывали по формуле R.Devereux:

$$\text{ММ ЛЖ} = 1,04 \times [(\text{МЖП} + \text{КДР} + \text{толщина ЗС})^3 - (\text{КДР})^3] \times 0,8 + 0,6 \text{ (г)}.$$

Для расчета индекса ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ) использовали формулу:

$$\text{ИММ ЛЖ} = \text{ММ ЛЖ} / \text{площадь поверхности тела} - \text{ППТ (г/м}^2\text{)},$$

где ППТ рассчитывалась в м² по формуле Dubois. За нормальные значения ИММ ЛЖ принимались цифры у мужчин 117 г/м² и менее, у женщин – 104 г/м² и менее.

Относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ определялась по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{МЖП} + \text{ЗС}) / \text{КДР ЛЖ}.$$

За повышение ОТС принимались значения 0,45 и более.

В зависимости от величины ИММ ЛЖ и ОТС выделялись **4 разных типа геометрии ЛЖ** [16]: нормальной геометрией считали ОТС 0,45 и менее при нормальном ИММ, концентрическое ремоделирование диагностировали при ОТС более 0,45 и нормальном ИММ, концентрическую гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) – при ОТС более 0,45 и увеличенном ИММ, эксцентрическую ГЛЖ – при ОТС менее 0,45 и увеличенном ИММ.

Систолическая функция ЛЖ оценивалась в 4-камерной апикальной позиции в В-режиме посредством измерений конечно-систолического и конечно-диасто-

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных больных

Параметр	Значение
Возраст, лет	62 [56; 68]
Пол	
• Мужчины, n (%)	13 (21,7)
• Женщины, n (%)	47 (78,3)
ИМТ, кг/м ²	36,3 [30,1; 39,4]
Длительность СД, годы	12 [6; 17]
HbA _{1c} , %	8,2 [7,3; 9,4]
Сахароснижающая терапия	
• ПССП, n (%)	25 (41,7)
• ПССП + инсулинотерапия, n (%)	9 (15)
• Инсулинотерапия, n (%)	26 (43,3)
Диабетическая ретинопатия, n (%)	23 (38,3)
Диабетическая нефропатия, n (%)	7 (11,7)
Диабетическая полинейропатия, n (%)	48 (80)
Диабетическая кардиопатия, n (%)	60 (100)
ИБС, n (%)	60 (100)
ГБ, n (%)	
• II стадии	38 (63,3)
• III стадии	20 (33,3)
ХСН (по NYHA), n (%)	
• II ФК	42 (70)
• III ФК	18 (30)
β-адреноблокаторы, n (%)	60 (100)
ИАПФ, n (%)	60 (100)
Статины, n (%)	60 (100)

Примечание. ПССП – пероральные сахароснижающие препараты.

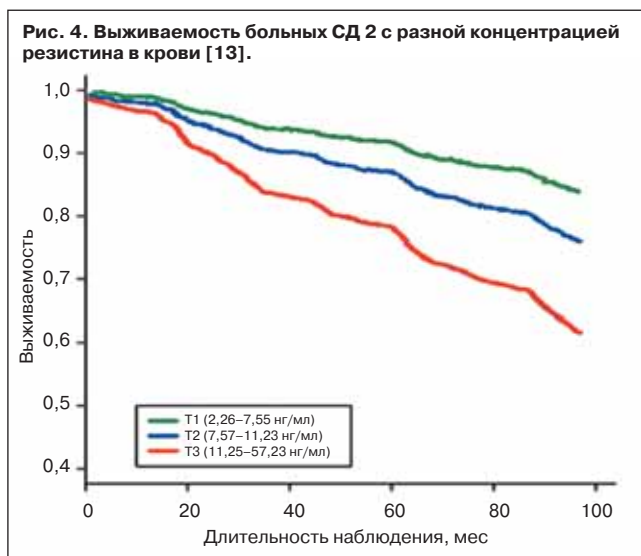


Рис. 5. Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у больных СД 2 с сохраненной ФВ ЛЖ, число человек.

лического объемов ЛЖ, вычисления ФВ ЛЖ по методу Симпсона. Сохраненной считалась ФВ 50% и более.

Суточное мониторирование ЭКГ осуществлялось на системе холтеровского мониторирования Del Nar Reynolds Medical, Inc. (США). Регистрация ЭКГ осуществлялась в течение 24 ч. Признаками диагностики ишемии миокарда считалась ишемическая депрессия сегмента ST глубиной более 1 мм.

Содержание резистина в сыворотке крови больных определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы BioVendor (Германия).

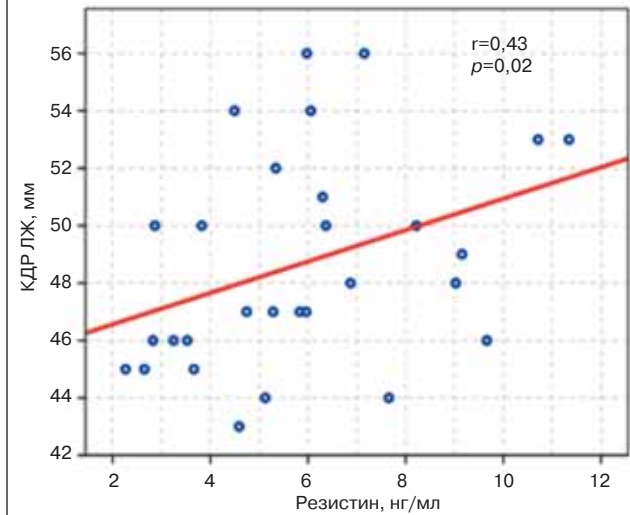
Для математической обработки результатов использовался пакет компьютерной программы SPSS для Windows (версия 17).

Результаты

При ЭхоКГ-исследовании было обнаружено, что из 60 больных с сохраненной ФВ ЛЖ концентрическая ГЛЖ диагностирована у 29 человек, эксцентрическая ГЛЖ – у 12 (рис. 5).

Группы больных, разделенные по типу ГЛЖ, были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), артериальному давлению (АД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), степени компенсации углеводного обмена, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровню резистина. Сравнительная характеристика групп представлена в табл. 3. У обеих групп пациентов концентрация резистина сыворотки находилась на физиологическом уровне (см. табл. 3).

Сравнение данных ЭхоКГ пациентов с концентрической и эксцентрической гипертрофией миокарда под-

Рис. 6. Взаимосвязь концентрации резистина и КДР ЛЖ у больных с концентрической ГЛЖ и сохраненной ФВ.

твердило адекватность разделения пациентов по выделенным типам ГЛЖ. Используемые для разделения пациентов такие показатели ЭхоКГ, как ОТС, толщина МЖП и ЗСЛЖ, действительно достоверно различались у этих групп больных (табл. 4). Кроме того, достоверное различие групп пациентов по КДР ЛЖ еще раз подтвердило адекватность отнесения пациентов к двум разным типам ГЛЖ.

При этом выраженность ГЛЖ в обеих группах больных достоверно не отличалась, о чем свидетельствовали практически одинаковые ИММ ЛЖ (см. табл. 4).

Анализируя взаимосвязь между уровнем резистина и показателями ЭхоКГ у пациентов с концентрической гипертрофией миокарда, мы обнаружили положительную корреляционную взаимосвязь между уровнем резистина и КДР ЛЖ (рис. 6).

Так, у больных с концентрической ГЛЖ больший КДР ЛЖ отмечался у лиц с более высоким уровнем резистина. Учитывая то, что у всех этих пациентов отмечалась высокая ФВ, больший КДР ЛЖ, возможно, свидетельствует о более выраженной релаксационной способности ЛЖ этих больных.

Исходя из этого, правомерно предположить, что наличие достоверной положительной корреляции между

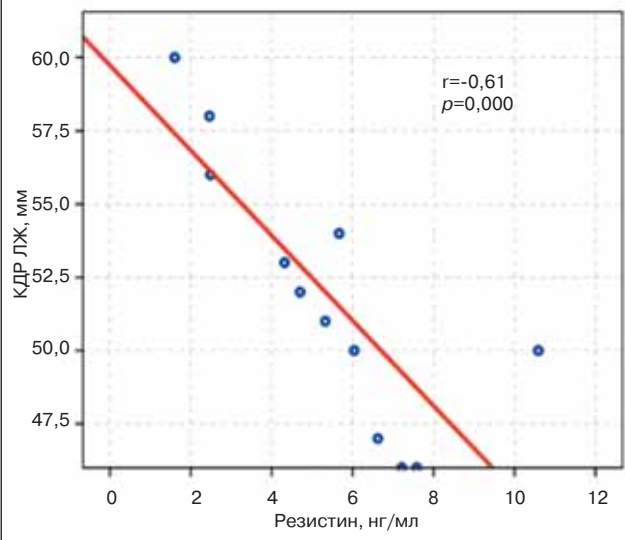
Таблица 3. Сравнительная характеристика групп больных с сохраненной ФВ ЛЖ и разным типом ГЛЖ

Параметр	Концентрическая ГЛЖ (n=29)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=12)	p
Возраст, годы	64 [58,5; 71,5]	60,1 [57,5; 70]	>0,05
Пол			
• Мужчины, n (%)	2 (6,9)	5 (41,7)	
• Женщины, n (%)	27 (93,1)	7 (58,3)	
ИМТ, кг/м ²	36,3 [31,8; 40,3]	35,8 [25,3; 38,9]	>0,05
Систолическое АД, мм рт. ст.	155 [140; 160]	150 [140; 163,8]	>0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [80; 100]	90 [80; 97,5]	>0,05
ЧСС, уд/мин	74 [65,5; 77]	69 [66,5; 75]	>0,05
HbA _{1c} , %	7,8 [6,8; 9,2]	8,5 [7,2; 9,4]	>0,05
Резистин, нг/мл	7,8 [6,8; 9,2]	5,5 [2,9; 7,1]	>0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	86 [69,3; 97]	95 [74,5; 101,3]	>0,05

Таблица 4. Морфофункциональные показатели сердца у больных СД 2 с сохраненной ФВ и разным типом ГЛЖ

Параметр	Концентрическая ГЛЖ (n=29)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=12)	p
ФВ, %	59,2 [54,6; 61,7]	50 [57,7; 60,5]	>0,05
Площадь ЛП, см ²	7,8 [6,8; 9,2]	24,1 [20,1; 27,2]	>0,05
КДР ЛЖ, мм	48 [46; 51,5]	51,5 [47,8; 55,5]	0,039
ЗСЛЖ, мм	12 [11,5; 12,4]	11 [10,6; 11,6]	0,002
МЖП, мм	14 [12,5; 15,7]	11,9 [11,4; 12,8]	0,004
ОТС	0,52 [0,50; 0,58]	0,42 [0,45; 0,46]	0,000
ИММ ЛЖ, г/м ²	124,5 [119; 142,8]	121,7 [104,8; 144]	>0,05

Рис. 7. Взаимосвязь концентрации резистина и КДР ЛЖ у больных с эксцентрической ГЛЖ.



уровнем резистина и КДР ЛЖ у больных СД 2 с концентрической гипертрофией миокарда с сохраненной ФВ указывает на лучшее сохранение релаксационной способности миокарда ЛЖ у подобных пациентов при уровне резистина, находящемся на верхней границе физиологической нормы.

Анализируя взаимосвязь уровня резистина на формирование показателей ЭхоКГ у больных с эксцентрической гипертрофией миокарда, мы обнаружили отрицательную корреляционную взаимосвязь между уровнем резистина и КДР ЛЖ (рис. 7).

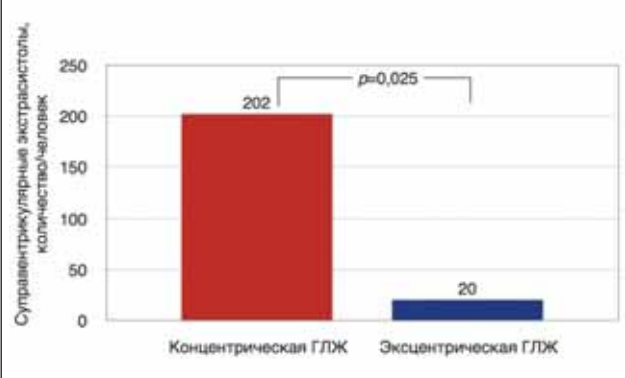
Так, у больных с эксцентрической ГЛЖ меньший КДР ЛЖ отмечался у лиц с более высоким уровнем резистина. Как правило, меньший КДР ЛЖ при эксцентрической ГЛЖ свидетельствует о сохранении лучших показателей сократимости ЛЖ.

Исходя из этого, правомерно предположить, что наличие достоверной отрицательной корреляции между уровнем резистина и КДР ЛЖ у пациентов с СД 2 с эксцентрической гипертрофией миокарда с сохраненной ФВ указывает на лучшее сохранение сократительной способности миокарда ЛЖ у подобных больных при уровне резистина, находящемся на верхней границе физиологической нормы.

В итоге выявленные взаимосвязи вероятнее всего указывают на то, что физиологические уровни резистина оказывают прогностически благоприятное воздействие на выраженность признаков недостаточности кровообращения у больных СД 2 с сохраненной ФВ ЛЖ.

Так, при концентрической гипертрофии резистин уменьшает вероятность прогрессирования признаков

Рис. 8. Суправентрикулярная экстрасистолия у пациентов с ГЛЖ с сохраненной ФВ.



недостаточности кровообращения за счет улучшения показателей диастолы, а при эксцентрической гипертрофии – за счет поддержания адекватного уровня сократимости миокарда.

Учитывая то, что подобное воздействие резистина вполне вероятно реализуется посредством его воздействия на формирование мезенхимальной, фиброзной ткани миокарда, естественно, встает вопрос об адекватности применения именно в подобных конкретных ситуациях и у подобных групп больных других дополнительных медикаментозных средств, активно воздействующих на состояние соединительной ткани миокарда. Как свидетельствуют данные литературы, в ряде ситуаций, связанных с недостаточностью кровообращения, подобное вмешательство не всегда может быть безопасно. Безусловно, это требует специального исследования. В результате исследований было бы полезным ответить на вопрос о том, может ли обнаружение нормального уровня резистина в сыворотке крови оказаться полезным при решении вопроса о выборе дополнительной антифиброзной терапии.

Однако необходимо подчеркнуть, что нормальный уровень резистина, по нашим данным, не одинаково безопасен для разных групп больных СД 2.

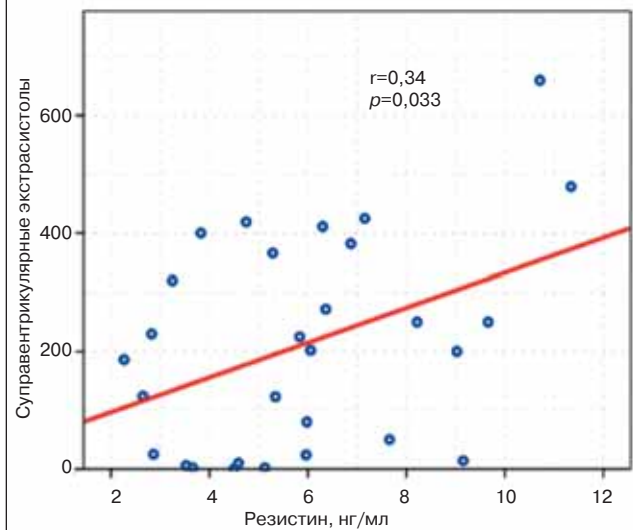
Так, при исследовании частоты нарушений ритма у описанных групп больных с помощью холтеровского мониторирования было обнаружено, что у пациентов с СД 2 с концентрической ГЛЖ отмечалось статистически значимое увеличение количества суправентрикулярных экстрасистол по сравнению с группой больных, имеющих эксцентрическую ГЛЖ (рис. 8).

При этом в группе больных с концентрической ГЛЖ количество суправентрикулярных экстрасистол положительно коррелировало с уровнем резистина ($r=0,34$; $p=0,033$); рис. 9.

Причины подобной взаимосвязи нуждаются в изучении.

Известно, что нарастание суправентрикулярных нарушений ритма у больных тесно связано с развитием диастолической дисфункции ЛЖ. Таким образом, все факторы, модифицирующие эту функцию, могут так или иначе влиять на риск возникновения нарушений ритма. Даже замедляя развитие диастолической дисфункции ЛЖ, резистин, по-видимому, не способен адекватно компенсировать связанный с ней риск нарастания аритмогенеза. Необходимо учитывать также то, что модификация резистином обмена «соединительных» белков на фоне выраженной гипертрофии кардиомиоцитов может иметь и свой собственный специфический проаритмогенный потенциал.

Рис. 9. Взаимосвязь концентрации резистина с суправентрикулярной экстрасистолией у пациентов с концентрической ГЛЖ.



Заключение

Застойная СН, являясь важнейшей причиной сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2, привлекает внимание многих исследователей. Новые факты о значимости соединительной ткани миокарда в реализации сократительной способности кардиомиоцитов и внедрение современных методов клинической протеомики привели к открытию ранее неизвестных белковых соединений, регулирующих обмен экстрацеллюлярного матрикса миокарда, в частности к открытию резистина. Особые свойства этого белка, связанные с его воздействием на показатели углеводного обмена и инсулинорезистентность, его синтез как адипоцитами жировой ткани, так и кардиомиоцитами сердечной мышцы, поставили вопрос о роли этого белка в развитии сердечно-сосудистой патологии при СД 2. В результате проведенных исследований была выдвинута гипотеза о гиперрезистинемии как маркере развития диабетической кардиомиопатии.

Проведенное нами исследование подтвердило важную роль физиологического уровня резистина в формировании сердечно-сосудистых показателей функционирования гипертрофированного миокарда у больных СД 2 с признаками застойной СН и поставило вопрос о возможной прогностической значимости разных уровней резистина и использования этих показателей для оптимизации выбора проводимой терапии.

Литература

1. Bore JS, Schuleri K. Myocardial remodeling: physiological and pathological. In: Greenberg B, ed. *Myocardial remodeling mechanisms and treatment*. New York: Taylor and Francis, 2006; p. 121–38.
2. Hein S, Arnon E, Kostin S et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003; 107: 984–91.
3. Leiden J. The genetics of dilated cardiomyopathy: emerging clue to the puzzle. *N Engl J Med* 1997; 337: 1080–1.
4. Towbin JA. Role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 131–9.
5. Bowles NE, Bowles KP, Towbin JA. The «final common pathway» hypothesis and inherited cardiovascular disease: the role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2000; 25: 168–75.
6. Egbbali M, Tomek R, Woods C et al. Cardiac fibroblasts are predisposed to convert into myocyte phenotype: specific effect of TGFβ. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 795–9.
7. Tyagi SC, Lewis K, Pikes D et al. Stretch-induced membrane type matrix metalloproteinase and tissue plasminogen activator in cardiac fibroblast cells. *J Cell Physiol* 1998; 176: 734–82.
8. Hess OM, Schneider J, Koch R et al. Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy. *Circulation* 1981; 63: 360–71.
9. Ding Q, Chai H, Mahmood N et al. Matrix metalloproteinases modulated by protein kinase C mediate resistin-induced migration of human coronary artery smooth muscle cells. *J Vasc Surg* 2011; 53 (4): 1044–51.
10. Kang S, Chermaly ER, Hajjar RJ, Lebeche D. Resistin Promotes Cardiac Hypertrophy via the AMP-activated Protein Kinase/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) and c-Jun N-terminal Kinase/Insulin Receptor Substrate 1 (JNK/IRS1) pathways. *J Biol Chem* 2011; 286 (21): 18465–73.
11. Kim M, Oh JK, Sacata S et al. Role of Resistin in Cardiac Contractility and Hypertension. *J Moll Cell Cardiol* 2008; 45 (2): 270–80.
12. Park H, Ahima RS. Resistin in Rodents and Humans. *Diabetes Metab J* 2013; 37 (6): 404–14.
13. Menzaghi C, Bacci S, Salvemini L et al. Serum Resistin, Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE* 2013; 8 (6): e64729. Doi:10.1371/journal.pone.0064729.
14. Boudina S, Abel ED. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. *Circulation* 2007; 115: 3213–23.
15. Chermaly ER, Hadri L, Zhang S et al. Long-term in vivo Resistin Overexpression Induces Myocardial Dysfunction and Remodeling in Rats. *J Moll Cell Cardiol* 2011; 51 (2): 144–55.
16. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardio* 1992; 19: 1550–8.

Приоритеты выбора антигипертензивного препарата у пациентов с сочетанной кардиопульмональной патологией и метаболическим синдромом

А.И.Пономарева¹, О.Г.Компаниец¹, В.В.Макухин¹, Г.С.Иванчура², Г.А.Агафонова¹, Н.В.Босак³

¹Кафедра клинической фармакологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар;

²ГБУЗ Краевая клиническая больница №2 Минздрава Краснодарского края, Краснодар, поликлиника специализированного курсового амбулаторного лечения;

³МБУЗ Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

В современной гипертензиологии для достижения целевого уровня артериального давления (АД) врач выбирает препарат из нескольких клинико-фармакологических групп антигипертензивных лекарственных средств. Общеизвестно, что лекарственная минимизация позволяет избежать негативного фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия, снижает риск нежелательных побочных реакций [1]. Именно поэтому в реальной клинической практике особым пиететом, в частности при кардиальной полиморбидности, пользуются лекарственные сред-

ства, во-первых, способные приводить пациентов к целевым показателям по нескольким гемодинамическим параметрам и, во-вторых, используемые по двум и более показаниям в соответствии с инструкциями к препарату и фактами доказательной медицины.

α-Адреноблокаторы, центральные агонисты адренергических систем и прямые блокаторы ренина – ограничены единственным «кардиальным» показанием – артериальная гипертензия (АГ) [2]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина II назначаются в