

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 И МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Н.П. Копица, И.Р. Комир

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Ключевые слова: инфаркт миокарда, С-реактивный протеин, интерлейкин-6, эндотелин-1, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

В последние годы появились данные о том, что инсулинорезистентность (ИР) ассоциируется с повышением уровня некоторых адипоцитокинов (интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа). Активация системы цитокинов играет важную роль в патогенезе метаболического синдрома (МС) и ишемической болезни сердца (ИБС), начиная с ранних этапов формирования синдрома ИР, а также является маркером тяжести и предиктором прогрессирования этих заболеваний [2, 5].

В патогенезе острого инфаркта миокарда (ОИМ) значимое место занимает эндотелиальная дисфункция (ЭД). Имеющиеся на сегодня данные позволяют рассматривать нарушение эндотелиальной функции, возникающее задолго до клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклеротическим процессом, в качестве первого звена атеросклероза, ассоциируемого с ИР (М. В. Шестакова, 2001; Н. О. Steinberg, 2002; J. Kim, 2006). Однако, роль эндотелиальной дисфункции при МС, особенно у лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), а также ее связей с разнообразными гормонально-метаболическими нарушениями — компонентами изучаемого синдрома — остается малоизученной и, конечно же, требует дальнейшего исследования.

Все это свидетельствует об актуальности всестороннего исследования патогенетических механизмов синдрома ИР с использованием современных, доступных для практического здравоохранения технологий и поиска наиболее рациональных, эффективных методов фармакотерапии.

Сегодня не достаточно изучено изменение уровня ЭТ-1, активности воспалительного процесса во взаимосвязи с ИР у больных с МС, перенесших ИМ, а также мало исследовано влияние нарушений углеводного обмена на указанные показатели у этой группы пациентов.

Цель работы — изучить взаимосвязь между ИР и маркерами системного воспаления, ЭТ-1 у больных с МС, перенесших инфаркт миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 78 пациентов обоего пола в возрасте от 44 до 66 лет, средний возраст — $(55 \pm 1,04)$ года. Среди больных преобладали мужчины — 68 (87 %), женщин было 10 (12,8 %). Для установления МС диагностическими являлись критерии, разработанные Интернациональной диабетической федерацией (International Diabetes Federation, IDF, 2005). Диагноз постинфарктного кардиосклероза устанавливали на 28—29-е сутки после перенесенного ИМ соответственно рекомендациям Украинского общества кардиологов 2007 г. Антропометрическое исследование: измеряли длину и массу тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Значение ИМТ менее 25 кг/м^2 считали показателем нормальной массы тела, а ИМТ более 30 кг/м^2 — критерием диагностики ожирения; промежуточные значения рассматривали как показатели избыточной массы тела. Углеводный обмен оценивали путем определения уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) методом Elisa-твердофазового иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы DRG Instruments GmbH (Германия), а также выполняли 2-часовой пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ). Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом, используя набор «Глюкоза-Ф» (фирма Felicit). Нарушение толерантности к глюкозе считали при выявлении через 2 ч уровня глюкозы больше $7,8 \text{ ммоль/л}$, но менее $11,1 \text{ ммоль/л}$. При значениях более $11,1 \text{ ммоль/л}$ диагностировали сахарный диабет 2 типа. Уровни глюкозы натощак выше $6,1 \text{ ммоль/л}$, но меньше $7,8 \text{ ммоль/л}$ говорили о нарушении толерантности к глюкозе натощак. Эндотелиальную функцию оценивали по концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке периферической крови натощак. Концентрацию ЭТ-1 (фмоль/мл) определяли с использованием на-

бора Biomedica (Австрія). Уровень С-реактивного протеїна (С-РП, мг/л) устанавлювали з допомогою набору реактивів фірми Biomedica (Австрія) методом Elisa, інтерлейкіна-6 (ІЛ-6, пг/мл) — методом Elisa твердофазним імуноферментним аналізом з допомогою набору реагентів «ІЛ-6-ІФА-Бест». Одночасно здійснювали забор крові для визначення показателів ліпідного обміну. ІР визначали після розрахунку індексу НОМА по формулі:

$$\text{НОМА} = \text{глюкоза натощак (моль/л)} \times \text{інсулін натощак (мкЕД/мл)} / 22,5.$$

Значення індексу більше 2,77 розглядали як косвенний ознак ІР.

В залежності від значень НОМА всі пацієнти були рандомізовані на три групи: I групу склали 20 пацієнтів після перенесеного ІМ без МС; II групу — 28 хворих після перенесеного ІМ в поєднанні з МС без ІР; III групу — 30 пацієнтів після перенесеного ІМ в поєднанні з МС і ІР. Групи були сопоставимі по частоті реперфузійної терапії, базисного лікування. Суттєво не відрізнялися за статтю і віком.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з допомогою пакета програм Statistica 6.0 (Stat Soft, США). Статистично значимими вважали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУДЖЕННЯ

Характеристика пацієнтів в залежності від наявності ІР представлена в табл. 1.

Нарушення метаболізму вуглеводів є найбільш раннім і постійним проявом МС, однак в більшості випадків воно практично не діагностується, оскільки тривале час може протікати приховано. Тому ми вивчали стан метаболізму вуглеводів під впливом навантаження глюкозою (2-годинної ПГТТ). При допустимому рівні значимості ($p < 0,05$) визначили відмінності за основними антропометричними параметрами (ІМТ, ОТ, ОБ) між групами хворих з

МС з ІР і без ІР, і групою хворих, перенесених ІМ без МС (см. табл. 1).

Збереження постійної концентрації глюкози є важливим фізіологічним процесом в організмі. При МС з ІР і без ІР показники глікемії як натощак, так і після ПГТТ, були достовірно вище, ніж у хворих без МС. Так, в III групі показники глікемії натощак були достовірно вище, ніж в II і I групах: 6,2 проти 4,42 і 4,15 ммоль/л; $p < 0,03$. Аналогічні зміни з ІР і без ІР характерні і для постпрандіальної глікемії (см. табл. 1).

Степень вираженості базальної інсулінемії також змінювалася в залежності від наявності або відсутності ІР. В групі хворих з МС і ІР базальна концентрація ІРІ була достовірно вище, ніж в групі пацієнтів з МС без ІР і групі без МС: 16,52 проти 8,4 і 10,67 мкЕД/мл; $p < 0,019$. При аналізі тканинної чутливості до інсуліну виявилось, що індекс НОМА у хворих, перенесених ІМ з МС і ІР склав $4,4 \pm 0,59$, що статистично значимо більше, ніж в I і II групах — $2,0 \pm 0,38$ і $1,8 \pm 0,16$; $p < 0,003$.

Таким чином, в цілому у хворих, перенесених ІМ з МС і ІР спостерігається значуща базальна гіперінсулінемія (ГІ), а також знижена чутливість до інсуліну, оцінювана за індексом НОМА, яка характерна для більшості хворих. Нам представляється, що ГІ, з однієї сторони, необхідна для подолання резистентності тканин до інсуліну, а з іншої, що суттєво, — сама є патологічним процесом, сприяючим виникненню і розвитку цілої низки системних порушень: подальшому погіршенню чутливості тканин до інсуліну, атерогенезу, затримці натрію в організмі, підвищенню активності СНС, АГ і прогресуванню ожиріння.

Воспалення має суттєве значення як в процесі формування атеросклеротичної бляшки, так і в пошкодженні стабільної атеросклеротичної бляшки.

Таблиця 1. Сравнительная характеристика антропометрических и гормонально-метаболических показателей в группах больных в зависимости от наличия ИР (M ± m)

Показатель	I группа (n = 20)	II группа (n = 28)	III группа (n = 30)
Возраст, годы	55,06 ± 1,1	55,07 ± 1,7	56,05 ± 1,9
ИМТ, кг/м ²	25,92 ± 0,58	31,55 ± 1,4*	31,84 ± 0,61*
ОТ, см	95,94 ± 1,8	107,87 ± 2,94*	110,75 ± 1,7*
ОБ, см	102,5 ± 1,14	109,37 ± 2,73*	110,62 ± 1,17*
ОТ/ОБ	0,91 ± 0,03	0,95 ± 0,04	0,98 ± 0,01
Гликемия натощак, ммоль/л	4,15 ± 0,57	4,42 ± 0,3	6,2 ± 0,44*#
Гликемия через 2 ч ПГТТ, ммоль/л	4,3 ± 0,98	7,45 ± 0,88*	7,4 ± 0,53*
HbA _{1c} , %	4,96 ± 0,28	4,89 ± 0,3	6,3 ± 0,37*
ИРИ натощак, мкЕД/мл	8,4 ± 0,84	10,67 ± 0,73	16,52 ± 2,27 #
НОМА-ИР	2,0 ± 0,54	1,8 ± 0,16	4,4 ± 0,59*#

Примечание. * Различия с I группой статистически значимы ($p \leq 0,001$);

различия со II группой статистически значимы ($p < 0,05$).

с ее последующим разрывом, тромботической окклюзией артерии и развитием сердечно-сосудистых осложнений [1].

Достоверной разницы между показателями липидного спектра в исследуемых группах не выявлено (табл. 2).

Одним из основных направлений исследования воспаления в атерогенезе является изучение медиаторов воспаления, особенно цитокинов, С-РП у больных, перенесших ИМ с МС и ИР. Для уточнения отдельных механизмов развития ИР изучены С-РП, ИЛ-6 и их взаимосвязи с основными проявлениями МС (табл. 3). У больных всех групп на 28—30-е сутки после ИМ определялся повышенный уровень маркеров воспаления. Однако, анализируя концентрацию ИЛ-6, мы установили увеличение ее в два раза при МС и ИР по сравнению со II группой ($41,1 \pm 11,09$ против $21,73 \pm 3,2$; $p < 0,03$); более чем в два раза по сравнению с I группой ($41,1 \pm 11,09$ против $18,3 \pm 5,3$; $p < 0,005$). Повышенное содержание ИЛ-6 при синдроме ИР можно объяснить нарушением функциональной активности жировой ткани, а также рядом метаболических нарушений, вызывающих оксидативный стресс и экспрессию провоспалительных цитокинов.

Корреляционный анализ продемонстрировал положительную связь между ИЛ-6 с ИМТ ($r = 0,5434$; $p < 0,05$). Все больше накапливается данных о том, что в жировой ткани ИЛ-6 синтезируется не только адипоцитами, но и макрофагами, в избытке инфильтрирующими эту ткань и имеющими повышенную активность при ожирении (D.E. Moller, 2000; С. Р. Liang, 2007). Положительная корреляция средней силы между уровнем ИЛ-6 и НОМА-IR ($r = 0,6519$; $p < 0,0478$) указывает прежде всего на важную роль адипоцитокина в развитии и прогрессировании нарушения чувствительности тканей к

инсулину при МС. Установлена прямая корреляционная связь средней силы между ИЛ-6 и показателями липидного спектра крови, включая расчетные: концентраций ОХС ($r = 0,6540$; $p < 0,004$); ТГ ($r = 0,7956$; $p < 0,000000$); ХС ЛПВП ($r = 0,4285$; $p < 0,047$); ХС ЛПНП ($r = 0,7857$; $p < 0,0000$); КА ($r = 0,4990$; $p < 0,041$). Однако мы не выявили корреляции между ИЛ-6 и уровнем ХС ЛПВП.

Итак, секреция ИЛ-6, возрастающая при синдроме ИР, сопряжена с атерогенными изменениями липидного профиля крови, что повышает риск атеросклероза. Способность ИЛ-6 нарушать чувствительность тканей к инсулину, несомненно, нужно брать во внимание при оценке механизмов ИР.

Поскольку целесообразность определения С-РП для стратификации риска ИБС не вызывает сомнений (D.M. Saruzzi, 2007), мы изучили концентрации С-РП у больных после ИМ с МС в зависимости от наличия ИР. В группе с постинфарктным кардиосклерозом без МС уровень С-РП составил ($7,75 \pm 2,3$) мг/дл, в группе с МС без ИР — ($8,37 \pm 2,7$) и в группе с МС и ИР ($11,38 \pm 1,4$) мг/дл. При межгрупповом сравнении обращает внимание тот факт, что достоверной разницы между концентрациями С-РП нет. Из приведенных данных следует, что больным после ИМ независимо от наличия МС и ИР свойственна повышенная концентрация С-РП, а это говорит о высоком сердечно-сосудистом риске даже у пациентов без МС. Результаты корреляционного анализа также продемонстрировали достоверную связь между ОТ/ОБ и концентрацией С-РП ($r = 0,4817$; $p < 0,037$).

Итак, у больных после перенесенного ИМ с МС неблагоприятный профиль сердечно-сосудистого риска, о чем свидетельствуют атерогенные сдвиги в липидном профиле и повышение концентрации важнейшего маркера этого риска — С-РП, кото-

Таблица 2. Показатели липидного спектра крови у больных после ИМ в зависимости от наличия МС и ИР (М ± m)

Показатель	I группа (n = 20)	II группа (n = 28)	III группа (n = 30)
ОХС, моль/л	$4,6 \pm 0,23$	$4,37 \pm 0,28$	$4,38 \pm 0,18^*$
ХС ЛПВП, моль/л	$1,2 \pm 0,09$	$1,41 \pm 0,11$	$1,15 \pm 0,06$
ХС ЛПНП, моль/л	$2,5 \pm 0,24$	$2,2 \pm 0,35$	$2,48 \pm 0,16$
ТГ, ммоль/л	$1,68 \pm 0,38$	$1,62 \pm 0,11$	$1,8 \pm 0,35$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,75 \pm 0,07$	$0,92 \pm 0,15$	$0,72 \pm 0,04$
КА	$3,12 \pm 0,41$	$2,41 \pm 0,35$	$2,95 \pm 0,19$

Примечание. * Различия со II группой статистически значимы ($p = 0,04$).

Таблица 3. Показатели маркеров системного воспаления и уровни ЭТ-1 у больных после ИМ в зависимости от наличия МС и ИР (М ± m)

Показатель	I группа (n = 20)	II группа (n = 28)	III группа (n = 30)
С-РП	$7,75 \pm 2,35$	$8,37 \pm 2,7$	$11,38 \pm 1,43$
ИЛ-6	$18,3 \pm 5,3$	$21,73 \pm 3,2^*$	$41,1 \pm 11,09^{* \#}$
ЭТ-1	$2,15 \pm 3,7$	$12,01 \pm 3,5^*$	$21,59 \pm 3,5^{* \#}$

Примечание. * Различия с I группой статистически значимы ($p \leq 0,05$);

различия со II группой статистически значимы ($p < 0,05$).

рые прогрессируют при сочетанной патологии. Приведенные данные подтверждают результаты других исследователей [3].

Вазоконстрикторную функцию эндотелия определяли по содержанию ЭТ-1. При анализе базального уровня ЭТ-1 установлено достоверное его повышение у больных с МС и ИР по сравнению с группой без МС ($21,59 \pm 3,5$ против $2,15 \pm 3,7$ фмоль/л; $p < 0,0009$), а также со II группой ($21,59 \pm 3,5$ против $12,01 \pm 3,5$ фмоль/л; $p < 0,05$), что согласуется с данными немногочисленных работ, где рассматривали эндотелиальную функцию, в основном при сахарном диабете 2 типа (A.Y. Chong, 2003; A. Lteif, 2007). Для выявления причинно-следственной связи между ЭТ-1 и ИР был проведен многофакторный корреляционный анализ. Статистически значимой у больных с МС оказалась положительная корреляция средней силы между концентрациями ЭТ-1 и С-РП ($r = 0,3727$; $p < 0,0469$), то есть системное воспаление сопряжено с активацией вазоконстрикторной функции эндотелия. Прослеживалась статистически значимая положительная корреляционная связь средней силы между содержанием ЭТ-1 и ЛПВП ($r = 0,5169$; $p < 0,048$). Зави-

симостью концентрации ЭТ-1 от индекса НОМА ($r = 0,7522$; $p < 0,012$) подтверждена роль ИР в нарушении вазоконстрикторной функции эндотелия.

Таким образом, при оценке функции эндотелия в базальном состоянии установлено повышение концентраций ЭТ-1, что свидетельствует о развитии повреждения эндотелия и его последующей дисфункции при синдроме ИР. Вазоконстрикторная функция эндотелия в большей мере дает сбой при ИР, что подтверждается наибольшими концентрациями ЭТ-1, которые обнаружены именно среди пациентов с МС и ИР.

ВЫВОДЫ

Установлена взаимосвязь между выраженностью воспалительных реакций, оцениваемых по уровню ИЛ-6 и С-РП, и ИР у больных, перенесших ИМ, что может свидетельствовать о более агрессивном течении ИБС.

Выявленная эндотелиальная дисфункция, подтвержденная высоким уровнем ЭТ-1 у лиц с ИР на фоне МС, вероятно, создает условия для повреждения сосудистой стенки, развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова К. М., Чоп'як В. В., Рябцев О.В. та ін. Зміни показників системного запалення у хворих похилого віку з гострим інфарктом міокарда із зубцем Q під впливом лікування з включенням різних доз інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту // Укр. кардіол. журн.— 2005.— № 1.— С. 21—25.
2. Павлюкова Е.П., Мерай І.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α при ишемической болезни сердца // Кардиология.— 2003.— № 8.— С. 68—71.
3. Скибчик В.А. Інсулінорезистентність та системне запалення у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукро-

вий діабет 2-го типу: клінічне значення // Укр. мед часопис.— 2007.— № 3/4.— С. 72—77.

4. 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension.— 2007.— Vol. 25.— P. 1105—1187.

5. Fasshauer M., Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance // Diabetologia.— 2003.— Vol. 46.— P. 1594—1603.

6. Ferrannini E., Mari A. How to measure insulin sensitivity // J. Hypertens.— 1998.— Vol. 16.— P. 895—906.

7. Juutilainen A., Pyorala K., Lehto S et al. Type 2 diabetes as a 'coronary heart disease equivalent'. An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects // Diabetes Care.— 2005.— Vol. 28.— P. 2901—2907.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНЯ ЕНДОТЕЛІНУ-1 І МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ПІСЛЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА

М.П. Копиця, І.Р. Комір

Вивчено взаємозв'язок між інсулінорезистентністю (ІР) та маркерами системного запалення, ендотеліном-1 (ЕТ-1) у хворих з метаболічним синдромом (МС), які перенесли інфаркт міокарда (ІМ). Обстежено 78 пацієнтів: хворих, які перенесли ІМ без МС ($n = 20$); з постінфарктним кардіосклерозом у поєднанні з МС без ІР ($n = 28$); з постінфарктним кардіосклерозом у поєднанні з МС з ІР ($n = 30$). У крові визначали вміст ліпідів, С-реактивного пептиду, інтерлейкіну-6, ЕТ-1. При постінфарктному кардіосклерозі у поєднанні з МС та ІР рівні маркерів системного запалення і ЕТ-1 виявилися вищими, ніж у пацієнтів без ІР.

CORRELATION BETWEEN OF ENDOTHELIN-1 LEVEL AND SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AFTER MYOCARDIAL INFARCTION.

N.P. Kopytsya, I.R. Komir

The study has been held for the correlation between insulin resistance (IR), systemic inflammation and endothelin-1 (ET-1) in patients with metabolic syndrome (MS) after myocardial infarction (MI). 78 patients have been investigated, among them 20 subject after MI without MS; 28 patients with post-infarction cardiosclerosis in combination with MS without IR; and 30 subjects after MI with MS and IR. The blood level of lipids, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), (ET-1) were defined. The levels of system inflammation markers and ET-1 were significantly increased in patients with post-infarction cardiosclerosis in combination with MS and IR, in comparison with patients without IR.