

**ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ НАЛИЧИИ
И ОТСУТСТВИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА****А.А. Ефремушкина¹, Д.М. Рудакова², Е.Н. Воробьева¹**¹*ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
656049, г. Барнаул, просп. Ленина, 40*²*КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая больница»
656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1*

Цель – изучить маркеры воспаления у больных с метаболическим синдромом при наличии или отсутствии ИБС. Материал и методы. В исследование включены 82 пациента мужского пола с наличием метаболического синдрома в возрасте от 39 до 72 лет. Пациенты были разделены на 2 группы после верификации диагноза. Группу 1 ($n = 40$) составили пациенты без признаков ишемической болезни сердца (ИБС), группу 2 ($n = 42$) – пациенты с наличием ИБС. Результаты. У пациентов с наличием метаболического синдрома и ИБС достоверно выше такие маркеры воспаления, как СРБ-вч, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , Е-селектина, и достоверно ниже уровень кардиопротективного белка-апелина, чем у пациентов с метаболическим синдромом без ИБС. Заключение. Определение ранних предикторов ИБС может в дальнейшем существенно повлиять на индивидуальную программу лечения пациента.

Ключевые слова: апелин, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, маркеры воспаления.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности населения всех экономически развитых стран, в том числе и России [1]. Основной причиной «эпидемии» ССЗ является высокая распространенность в популяции факторов риска, к которым относятся артериальная гипертензия, нарушение углеводного, липидного обмена, абдоминальное ожирение [1, 2].

Каждое из этих состояний, и тем более их сочетание, значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что было отмечено в исследовании PROCAM [3–5].

В последние годы опубликован ряд научных работ, показавших важное клиническое значение висцеральной жировой ткани, которая, в отличие от подкожного жира, характеризуется повышенным образованием и секрецией цитокинов и хемокинов, изменением экспрессии адипоки-

нов [6–8]. Эти сдвиги способствуют атерогенезу, а также развитию инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, имеет патогенетическое значение при атеросклерозе и тесно ассоциирована с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [9–11].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 82 мужчины с метаболическим синдромом, они были разделены на 2 группы после верификации диагноза ишемической болезни сердца (ИБС). Группу 1 ($n = 40$) составили пациенты без признаков коронарного атеросклероза, группу 2 ($n = 42$) – с наличием коронарного атеросклероза. Диагноз ИБС был подтвержден клиникой стенокардии напряжения II–III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов в сочетании с положительными результатами пробы стресс-ЭКГ с физической на-

Ефремушкина Анна Александровна – д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии, e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

Рудакова Диана Михайловна – зам. главного врача, e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

Воробьева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики, e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

грузкой, суточного ЭКГ-мониторирования и результатами селективной коронароангиографии. Метаболический синдром оценивался согласно критериям, рекомендованным ВНОК, 2009: наличие абдоминального ожирения (окружность талии ≥ 94 см у мужчин) и любых двух критериев из пяти следующих: повышенный уровень триглицеридов ($>1,7$ ммоль/л), сниженный холестерин липопротеидов высокой плотности ($<1,0$ ммоль/л), повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности ($>3,0$ ммоль/л), повышенное артериальное давление (АД) (систолическое АД ≥ 140 или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.), повышенный уровень глюкозы в плазме натощак ($>5,6$ ммоль/л). Из исследования были исключены пациенты с нестабильной стенокардией, перикардитами, миокардитами, ревматическими пороками сердца, инфекционным эндокардитом, тяжелые расстройства функции печени, почек и органов дыхания, сахарным диабетом, с тяжелыми последствиями ишемического инсульта и перенесшие острый инфаркт миокарда менее 6 мес. назад.

Протокол исследования включал антропометрическое обследование – измерение роста, массы тела, объем талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), определение индекса Кетле (ИК), суточное мониторирование ЭКГ, ЭХОКГ, проведение нагрузочных проб, коронароангиографии и биохимическое исследование сыворотки крови, взятой утром натощак после 12 часов голодания.

У всех пациентов определяли уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП и ХС ЛПНП), глюкозы в сыворотке крови с помощью набора реагентов Roshe ферментативным калориметрическим методом на аналитической биохимической платформе Modular SWA (Roshe). Определение липопротеида а (Лп(а)), аполипопротеида В (АпоВ) и аполипопротеина А1 (Апо А1) проводилось с использованием метода, основанного на измерении иммунопреципитации. Уровень аполина определяли с помощью иммуноферментного анализа реагентами «Bender MedSystems». Концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли (ФНО) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (наборы ЗАО Вектор-Бест, Россия). Всем пациентам проводилась селективная коронароангиография на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.1. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравне-

ния проводилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах проводилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего. Взаимосвязь между количественными признаками определялась с помощью корреляционного анализа по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты обеих групп являлись сопоставимыми по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и антропометрическим показателям. Средняя продолжительность артериальной гипертензии (АГ) у пациентов в обеих группах достоверно не отличалась: $7,8 \pm 3,5$ в 1-й группе и $10,1 \pm 5,4$ во 2-й группе. Курящие пациенты имелись в обеих исследуемых группах в одинаковом процентном соотношении ($p > 0,10$). Клиническая характеристика пациентов групп 1 и 2 представлена в табл. 1.

При сопоставлении групп по показателям липидного спектра выяснилось, что уровень ОХС и ХС ЛПНП были повышены у пациентов обеих групп, но достоверно высокие значения оказались у пациентов группы 1, что, вероятнее всего, связано с большим количеством больных, принимающих статины в группе 2 при наличии ИБС.

Одновременно с этим у обследованных пациентов во 2-й группе было выявлено статистически значимое повышение уровня аполипопротеина В (Апо В), чем у пациентов группы 1 ($p < 0,05$), а концентрация антиатерогенного Апо А1 выше у пациентов группы 1 ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с результатами многочисленных исследований, которые продемонстрировали, что баланс Апо В/Апо А1 является наиболее точным маркером развития атеросклероза и риска развития ССЗ независимо от уровня липидов [12].

Уровень ЛП(а), являющийся предиктором ССЗ [13], был также достоверно выше у пациентов 2-й группы, чем у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$) (табл. 2).

На сегодняшний день не подвергается сомнению, что С-реактивный белок и повышенный уровень секреции цитокинов являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических осложнений [4]. Сравнительный анализ маркеров провоспалительной активности плазмы показал, что у пациентов группы 2 отмечались более высокие показатели интерлейкина-6 (ИЛ-6) – $6,35 \pm 0,31$ пг/мл против $3,45 \pm 0,2$ нг/мл, и более высокие показатели СРБ – $8,78 \pm 0,43$ нг/мл против $6,44 \pm 0,4$ нг/мл

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 42)	p
Средний возраст, лет	56,6 ± 0,9	58,8 ± 1,2	>0,10
ОТ, см	110,0 ± 1,6	108,6 ± 1,1	>0,10
ОБ, см	102,4 ± 1,2	99,9 ± 0,6	>0,10
ИМТ	32,4 ± 0,6	31,1 ± 0,4	>0,10
САД, мм рт. ст.	157,2 ± 10,2	166,5 ± 11,3	>0,10
ДАД, мм рт. ст.	93,6 ± 4,5	97,2 ± 5,2	>0,10
Длительность АГ, годы (анамнестически)	7,8 ± 3,5	10,1 ± 5,4	>0,10
Длительность ИБС, годы (анамнестически)	—	4,85 ± 2,2	—
Табачокурение, n (%)	14 (35)	19 (45,2)	>0,10
И-АПФ, n (%)	14 (35)	18 (42,9)	>0,10
БРА, n (%)	26 (65)	24 (57,1)	>0,10
β-АБ, n (%)	22 (55)	25 (59,5)	>0,10
АК, n (%)	20 (50)	24 (57,1)	>0,10
Диуретики, n (%)	19 (47,5)	13 (30,9)	>0,10
Статины, n (%)	14 (35)	36 (85,7)	<0,01
Нитраты, n (%)	0	15 (35,7)	—

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; И-АПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; β-АБ – β-адреноблокаторы; АК – антагонисты кальция.

Таблица 2

Показатели липидного спектра в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 42)	p
ОХС, ммоль/л	5,84 ± 0,2	5,16 ± 0,2	< 0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,81 ± 0,2	3,14 ± 0,16	< 0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,0	1,02 ± 0,04	>0,10
Триглицериды, ммоль/л	2,16 ± 0,2	2,02 ± 0,13	>0,10
Апо А1, мг/дл	98,2 ± 4,1	84,3 ± 2,8	< 0,05
Апо В, мг/дл	90,5 ± 3,4	114,6 ± 5,3	< 0,05
ЛП(а), мг/дл	39,1 ± 4,2	48,8 ± 6,4	< 0,05

в группе 1 соответственно ($p < 0,001$). Выявлено также, что концентрация фактора некроза опухоли (ФНО-α) статистически значимо выше у пациентов группы 2 – $5,5 \pm 0,37$ против $3,4 \pm 0,2$ нг/мл в 1 группе ($p < 0,001$), что подтверждает роль данных маркеров в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии (табл. 3).

В настоящее время активно дискутируется роль белка апелина в развитии ожирения и сердечно-сосудистых заболеваниях. Более того, авторами получены противоречивые результаты о роли данного белка. По результатам исследований некоторых авторов уровень апелина значи-

тельно увеличивался у пациентов с ожирением [14, 15], другие показали, что ожирение – не причина повышения данного белка у пациентов с различным весом [16], также есть данные о снижении уровня апелина в плазме у детей с ожирением [17]. По данным немногочисленных работ апелин задействован и в генезе атеросклероза [18, 19]. По нашим результатам, при анализе уровней апелина у пациентов группы 1 он был выше – $0,50 \pm 0,000$ против $0,18 \pm 0,02$ у пациентов группы 2 ($p < 0,001$), что, возможно, связано с миграцией данного белка из периферической крови в атерому с целью ограничения

Уровни адипоцитокинов и Е-селектина в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 42)	p
ИЛ-1, пг/мл	1,46 ± 0,16	2,42 ± 0,5	< 0,05
ИЛ-6, пг/мл	3,45 ± 0,2	6,35 ± 0,31	< 0,001
ФНО-α, пг/мл	3,40 ± 0,2	5,50 ± 0,37	< 0,001
СРБ-вч, мг/л	6,40 ± 0,4	8,78 ± 0,43	< 0,001
Апелин, пг/мл	0,50 ± 0,000	0,18 ± 0,02	< 0,001
Е-селектин, пг/мл	71,90 ± 5,9	106,70 ± 5,7	< 0,001

прогрессирования атеросклеротического процесса в коронарных артериях [19].

Согласно одной из теорий, развитие атеросклеротического процесса обусловлено дисфункцией эндотелия, одним из маркеров которой является Е-селектин, который синтезируется и экспрессируется в плазму крови эндотелиальными клетками после стимуляции цитокинами. В литературе имеются данные, указывающие на гиперэкспрессию Е-селектина при атеросклерозе [20, 21]. По результатам нашей работы уровень Е-селектина был выше у пациентов 2-й группы (106,70±5,7 пг/мл), чем у пациентов 1-й группы (71,90±5,9 пг/мл), $p < 0,001$.

В нашей работе были выявлены следующие значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи между содержанием в крови апелина и уровнями в крови таких биомаркеров атеросклероза, как Апо-А ($r = 0,27$), Апо-В ($r = -0,29$), ЛП(а) ($r = -0,22$), ФНО-α ($r = -0,37$), ИЛ-6 ($r = -0,44$), селектин ($r = -0,27$), а также положительная корреляционная связь с ОБ ($r = 0,23$) и ИМТ ($r = 0,28$). Наличие взаимосвязи апелина и маркеров воспаления можно объяснить тем, что при атеросклеротическом поражении коронарных артерий имеет место хроническое воспаление в их стенке, связанное с формированием бляшек и постепенным увеличением их размеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного исследования можно заключить, что у пациентов с наличием метаболического синдрома и ИБС достоверно выше такие маркеры воспаления, как СРБ-вч, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, Е-селектин, и достоверно ниже уровень кардиопротективного белка-апелина, чем у пациентов с метаболическим синдромом без ИБС.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Gaal L.F., Mertens I.L., De Blok С.Е. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease // Nature. 2006. Vol. 444. P. 75–80.
2. Орлова Г.М., Небесных А.Л. Метаболический синдром в Прибайкалье: этнические особенности дислипидемии // Атеросклероз и дислипидемии. 2015. № 2. С. 30–34.
3. Tracy R.P. Inflammation, the metabolic syndrome and cardiovascular risk // Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2003 Mar. (134). P. 10–17.
4. Ndumele С.Е., Pradhan A.D., Ridker P.M. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance // J. Cardiometab. Syndr. 2006. Summer. Vol. 1 (3). P. 190–196.
5. Szmítko P.Е., Verma S., Assman G., Cullen P., Shulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 310–315.
6. Cai D., Liu T. Inflammatory cause of metabolic syndrome via brain stress and NF-κB // Aging (Albany NY). 2012. Vol. 4 (2). P. 98–115.
7. Wellen K.Е., Hotamisligil G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112. P. 1785–1788.
8. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (Часть 3). Патогенетическая роль в развитии атеросклероза // Пробл. эндокринологии. 2009. Т. 55, № 6. С. 40–45.
9. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани и атеросклероз // Кардиология. 2009. Т. 49, № 12. С. 80–86.
10. Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a metaanalysis // Amer. J. Med. 2006. Vol. 119. P. 812–819.
11. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (Часть 1). Морфологические и функциональные проявления // Пробл. эндокринологии. 2009. Т. 55, № 4. С. 44–49.
12. Walldius G., Aastveit A.H., Jungner I. Stroke mortality and the apo B/apo A-I ratio: results of the AMORIS prospective study // J. Intern. Med. 2006. Vol. 259, N 3. P. 259–266.
13. Сафарова М.С. (перевод), Ежов М.В. Липопротеид(а) как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние вопроса // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. № 1 (2). С. 6–17.

14. **Boucher J., Masri B., Daviaud D. et al.** Apelin, a newly identified adipokine upregulated by insulin and obesity // *Endocrinology* 2005. Vol. 146, N 4. P. 1764–1771.
15. **Castan-Laurell I., Vitkova M., Daviaud D. et al.** Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. Vol. 158, N 6. P. 905–910.
16. **Rowyda Nawwaf Al-Harithy.** Serum Apelin-12 Concentration in Saudi Obese Middle-Aged Men // *Life Sci. J.* 2014. Vol. 11 (10). P. 1113–1117.
17. **Tapan S., Tascilar E., Abaci A. et al.** Decreased plasma apelin levels in pubertal obese children // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 23, N 10. P. 1039–1046.
18. **Hala O.EI-Mesallamy, Salwa M. Suwailem, Mae M. Seleem.** Visfatin and apelin are new interrelated adipokines playing role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus associated coronary artery disease in postmenopausal women // *Int. Scholarly and Sci. Research & Innovation.* 2013. Vol. 7, N 12. P. 447–452.
19. **Sarah L. Pitkin, Janet J. Maguire, Rhoda E. Kuc, Anthony P. Davenport.** Modulation of the apelin/APJ system in heart failure and atherosclerosis in man // *British J. Pharmacol.* 2010. Vol. 160. P. 1785–1795.
20. **Аронов Д.М., Лупанов В.П.** Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2011. № 1. С. 48–56.
21. **Abu-Amero K.K., Al-Boudari O.M., Mohamed G.H., Dzimiri N.** E-selectin S128R polymorphism and severe coronary artery disease in Arabs // *BMC Med. Genet.* 2006. Jun. Vol. 6. P. 7–52.

FEATURES AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME WITH AND WITHOUT CORONARY HEART DISEASE

A.A. Efremushkina¹, D.M. Rudakova², E.N. Vorobyova¹

*¹Altai State Medical University
656049, Barnaul, Lenin av., 40*

*²KGBUZ Altai Regional Clinical Hospital
656024, Barnaul, Lyapidevskiy str., 1*

Aim. To study endothelial function in patients with metabolic syndrome in the presence or absence of coronary artery disease. **Material and methods.** Research included 82 male patients with existence of a metabolic syndrome aged from 39 to 72 years. Patients were divided into 2 groups after verification of the diagnosis. Group 1 ($n = 40$) patients without symptoms of coronary atherosclerosis made, group 2 ($n = 42$) – patients with existence of a coronary atherosclerosis. **Results.** At patients with a metabolic syndrome and existence of an ischemic heart disease it is reliable above such markers of an inflammation bsCRP, IL-6, TFN- α , selectin and reliable there is lower than a level of cardioprotective protein of an apelin. **Conclusion.** Definition of early predictors of coronary heart disease can significantly influence the individual program of treatment of the patient further.

Keywords: apelin, metabolic syndrome, coronary heart disease, inflammation markers.

Статья поступила 23 августа 2015 г.