

Н.С. Михайловська

ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ, СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ГОСТРОМУ Q-ІНФАРКТІ МІОКАРДА, АСОЦІЙОВАНОГО З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: Q-інфаркт міокарда, метаболічний синдром, інгібітор тканинного активатора плазміногену-1, фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, C-реактивний білок, ендотелін-1.

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, метаболический синдром, ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, C-реактивный белок, эндотелин-1.

Key words: Q-myocardial infarction, metabolic syndrome, tissue plasminogene inhibitor-1, tumor necrotic factor- α , interleucine-1, interleucine-6, C-reactive protein, endothelin-1.

Досліджено показники гемостазу, системного запалення, ендотеліальної дисфункції у 74 хворих на Q-інфаркт міокарда. Встановлено, що гострий період Q-інфаркту міокарда характеризується збільшенням концентрації C-реактивного білка, інтерлейкіну-1 та -6, фактору некрозу пухлини- α , ендотеліну-1, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1, активність яких більш виражена у хворих з метаболічним синдромом. Кореляційні зв'язки складових метаболічного синдрому з маркерами системного запалення, ендотеліальної дисфункції та рівнем інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 свідчать про мультифакторний генез кардіоваскулярного ураження за наявності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії та інсулінорезистентності. Максимальна кількість кореляційних зв'язків з метаболічними чинниками притаманна фактору некрозу пухлини- α , C-реактивному протеїну, інгібітору тканинного активатора плазміногена-1.

Исследованы показатели гемостаза, системного воспаления, эндотелиальной дисфункции у 74 больных Q-инфарктом миокарда. Установлено, что острый период Q-инфаркта миокарда характеризуется увеличением концентрации C-реактивного белка, интерлейкина-1 та -6, фактора некроза опухоли- α , эндотелина-1, ингибитора тканевого активатора плазминогена-1, активность которых больше выражена у больных с метаболическим синдромом. Корреляционные связи составных метаболического синдрома с маркерами системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, уровнем ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 свидетельствует о мультифакторном генезе кардиоваскулярного поражения при наличии сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии и инсулинорезистентности. Максимальное количество корреляционных связей с метаболическими факторами присуща фактору некроза опухоли- α , C-реактивному белку, ингибитору тканевого активатора плазминогена-1.

Parameters of a haemostasis, systemic inflammation, endothelial dysfunctions at 74 patients with Q-myocardial infarction are investigated. It is established, that the acute period of Q-myocardial infarction is characterized by increase in concentration of C-reactive protein, interleucine-1 and -6, tumors necrotic factor- α , endothelin-1, which activity is more expressed at patients with a metabolic syndrome. Correlative communications compound a metabolic syndrome with markers of a system inflammation, endothelial dysfunctions, a level of tissue plasminogene inhibitor-1 testifies about multifactor genesis of cardiovascular defeats at presence of a diabetes, an arterial hypertension, dyslipidemia and insulin resistance. A maximal quantity of correlative communications with metabolic factors it is inherent for tumor necrotic factor- α , C-reactive protein, tissue plasminogene inhibitor-1.

Артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія та ожиріння як складові компоненти метаболічного синдрому (МС) є провідними факторами ризику серцево-судинних захворювань [1,2]. Основною причиною летальних наслідків у хворих на МС є інфаркт міокарда (ІМ) [3,4]. Останнім часом велике значення в патогенезі МС та його основних ускладнень надається субклінічному запаленню, ендотеліальній дисфункції та прокоагулянтним змінам, які розглядаються як неспецифічний супровід метаболічного стресу [5,6,7].

При інфаркті міокарда та метаболічному синдромі спостерігається збільшений вміст цитокінів: інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), -6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлини 1- α (ФНП- α) та білків гострої фази: C-реактивного протеїну (CRP), фібриногену, інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1), які вважаються біохімічними маркерами системного запалення, зниженого фібринолізу, їх активація сприяє розвитку протромботичного стану та дисфункції ендотелію [8,9,10]. Дослідженнями останніх років показано, що субклінічне запалення та ендотеліальна дисфункція мають місце при МС ще до розвитку ГІМ і проявляються порушенням рівноваги між секрецією вазоактивних субстанцій: зниженням експресії вазодилаторів (NO, простаглінін) і підвищенням концентрації вазоконстрикторів (ендотелін, тромбоксан) [11]. Одним з найбільш міцних

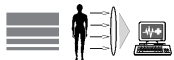
вазоконстрикторних пептидів є ендотелін-1 (ЕТ-1) [12]. Його довготривалі ефекти включають стимуляцію міокардіальної гіпертрофії, проліферації фібробластів, інтерстиційного фіброзу і пошкодження міокардіальних клітин, що засвідчує його важливу роль у ремоделюванні шлуночків після ІМ [13,14]. ЕТ-1 здатний пригнічувати фібриноліз за рахунок гальмування вивільнення активатора плазміногену, а також потенціювання інгібуючого впливу цитокінів на цей фактор [12,13,14].

На сьогоднішній день співвідношення між рівнем прозапальних цитокінів, ступенем активації ендотелію та рівнем інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 зі складовими метаболічного синдрому у хворих на ІМ вивчені недостатньо. З'ясування цих питань має актуальне значення, тому що дозволить розробити оптимальні схеми лікування з урахуванням виявлених порушень.

МЕТА: дослідження показників гемостазу, системного запалення, ендотеліальної дисфункції та характеру їхніх корелятивних зв'язків зі складовими метаболічного синдрому у хворих на Q-інфаркт міокарда.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 74 хворих на Q-ІМ: 54 - з МС (середній вік 67,1 \pm 9,2: 28 жінок, 26 чоловіків) та 20 - без МС (середній вік 68,5 \pm 9,2, 11 жінок, 9 чоловіків). Контрольну групу склали 16 практично здорових осіб з нормальними показниками



вуглеводного обміну, що співставлялися за віком та статтю.

Діагноз гострий ІМ встановлювали за клінічними, електрокардіографічними та біохімічними (ензимологічними) критеріями, відповідно рекомендаціям Комітету експертів ВОЗ та Європейського товариства кардіологів [4,15]. Метаболічний синдром було діагностовано за критеріями Міжнародної федерації з діабету (International Diabetes Federation, 2005). Цукровий діабет (ЦД) 2 типу діагностували, якщо рівень глікемії натще перевищував 7,0 ммоль/л, що неодноразово відзначалось і в інші дні обстеження, або якщо рівень глікемії перевищував 11,1 ммоль/л при випадковому дослідженні серед доби. Крім того, враховували анамнестичні дані хворих про наявність у них діабету. Діагноз артеріальної гіпертензії (АГ) встановлювали при середньому значенні трьох вимірів артеріального тиску більше або дорівнює 130/85 мм рт. ст.

З метою оцінки ожиріння визначали ряд антропометричних показників: індекс маси тіла, округлість талії, округлість стегна. Ступінь ожиріння визначали на підставі розрахунку індексу маси тіла. Критерієм ожиріння вважали ІМТ більше або дорівнює 30 кг/м². Для з'ясування типу ожиріння розраховували співвідношення об'єму талії до об'єму стегон (для чоловіків - більше або дорівнює 0,94; для жінок – більше або дорівнює 0,80).

Концентрацію глюкози в капілярній крові натще визначали глюкозооксидантним методом. Рівень загального холестерину, тригліцеридів, α -ліпопротеїди, холестерин β -ліпопротеїдів та індекс атерогенності - ферментативним методом на автоаналізаторі. Рівень інтерлейкіну 1- α , інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини- α в сироватці крові досліджували на 1-3 добу захворювання за допомогою наборів реактивів виробництва фірми Diaclone (France), С-реактивного протеїну – набору реактивів фірми DAI (USA), ендотеліну-1 - набору реактивів фірми Biomedica Grouppe (Австрія), інсуліну – набору реактивів фірми DRG (USA), інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 - набору реактивів фірми Віорол на повноплашковому автоматизованому імуноферментному аналізаторі Digiscan Microplate Reader SA400.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою параметричних і непараметричних методів згідно сучасних вимог з використанням пакета програм Statistica 6.0 (Stat Soft, USA). Нормальність розподілу перемінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова; для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосовували непарний t критерій Стьюдента; для порівняння параметрів з ненормальним розподілом – критерій Манна-Уїтні. Для виявлення взаємозв'язку маркерів системного запалення, рівня ендотеліну-1 та інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 у хворих на інфаркт міокарда з компонентами метаболічного синдрому використали рангову кореляцію Спірмана. Дані наведені у вигляді: середнє значення \pm похибка середньої ($M \pm m$). Різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на Q-ІМ з МС (табл. 1) спостерігався переважно помірний ступінь АГ різної тривалості: від 6 місяців до 15 років. Тривалість ЦД у хворих основної групи складала в середньому (11,60 \pm 5,9) років. Хворі основної групи

Характеристика обстежених хворих

Показник	Хворі на Q-ІМ без МС (n=20)	Хворі на Q-ІМ з МС (n=54)
Стать (чоловіки/жінки)	9/11	26/28
Середній вік, років	68,5 \pm 9,2	67,1 \pm 9,2
Тривалість ЦД, років	---	11,6 \pm 5,90
Офісний АТс., мм рт.ст.	145 \pm 2,2	165 \pm 2,1 *
Офісний АТд., мм рт.ст.	85 \pm 2,1	102 \pm 2,8**
ІМТ, кг/м ²	24,0 \pm 0,5	32,27 \pm 1,02 **
ОТ, см	79 \pm 1,3	104 \pm 1,6 **
ОС, см	97 \pm 1,6	113 \pm 1,6 **
ОТ/ОС	0,75 \pm 0,01	0,98 \pm 0,02 *
Глюкоза, ммоль/л	4,4 \pm 0,1	9,39 \pm 0,85 **
НbA1C, %	4,2 \pm 0,03	7,9 \pm 0,02**
Індекс НОМА-ІR	1,35 \pm 0,43	4,22 \pm 0,34**
ЗХС, ммоль/л	5,08 \pm 0,23	6,7 \pm 0,16*
ТГ, ммоль/л	1,5 \pm 0,25	2,8 \pm 0,24**
β -ЛП, г/л	6,26 \pm 0,54	8,74 \pm 0,42**
α -ХС, ммоль/л	1,55 \pm 0,13	1,27 \pm 0,07*

Примітка: вірогідність різниці показників у порівнянні з групою хворих без МС: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$.

вірогідно відрізнялися від обстежених групи порівняння за антропометричними показниками: ІМТ (на 34,4%), ОТ (на 31,6%), ОС (на 16,5%), ОТ/ОС (на 30,7%), що свідчить про наявність у них абдомінальної форми ожиріння.

Показники ліпідного спектру у хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом характеризувалися більш високим рівнем загального холестерину (на 31,9%), тригліцеридів (на 86,7%), β -ліпопротеїдів (на 39,6%) та зменшенням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (на 18%).

Спостерігалась суттєва різниця між групами за показником НbA1C: у хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом цей показник був у 3,1 рази вище, ніж у контрольній групі, що свідчить про неадекватну компенсацію цукрового діабету за 3 місяці до виникнення інфаркту міокарда. У хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом виявлено інсулінорезистентність за індексом НОМА.

В гострий період інфаркту міокарда у хворих з МС, у порівнянні з контрольною групою, спостерігалось підвищення рівня ФНП- α та ІЛ-6: у 1,7 і 1,2 рази відповідно; у порівнянні з групою ІМ без МС в 1,3 і 1,5 рази відповідно (табл.2).

Активність ІЛ-1 α в гострий період захворювання у хворих на ІМ з МС не відрізнялась від групи хворих на ІМ без МС та була на 36% вище у порівнянні зі здоровими особами. Виявлені зміни характеризують активацію каскаду імунозапальних процесів, які відбуваються не тільки в міокарді, а й на системному рівні.

Рівень CRP у хворих на ІМ з МС був у 1,4 рази більшим, ніж у хворих на ІМ без МС. Ступінь підвищення цього показника вірогідно більший у хворих на ІМ з МС (у 5,7 разів) та на ІМ без МС (у 4 рази) у порівнянні з контрольною групою.

Вміст ET-1 (рис.1) в плазмі крові хворих на ІМ (як з



Таблиця 2

Показники системного запалення у хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом (M±m)

Показники	Контрольна група (n=15)	Хворі на ІМ без МС (n=20)	Хворі на ІМ з МС (n=54)
ІЛ-6, пг/мл	87,99±8,4	197,13±9,6**	695,57±15,2***###
ФНП-α, пг/мл	399,39±3,64	502,53±4,96*	670,05±95,76***#
ІЛ-1α, пг/мл	61,60±5,20	150,41±5,41***	168,9±86,21***#
CRP, мг/л	1,74±0,003	7,2±0,010***	10±0,007***#

Примітка: вірогідність різниці показників порівняно з такими у здорових осіб (контроль): * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; вірогідність різниці показників порівняно з такими у хворих на інфаркт міокарда без метаболічного синдрому: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$.

МС, так і без нього) значно вище, ніж у групі контролю: у 3,2 та у 1,4 рази відповідно. Разом з тим, у хворих на ІМ з МС концентрація ЕТ-1 значно більша у порівнянні з ІМ без МС (в 2,3 рази). Виявлене підвищення концентрації ендотеліну-1 свідчить про наявність у обстежених пацієнтів ендотеліальної дисфункції, більш виразної при розвитку ІМ на тлі МС.

Концентрація PAI-1 у хворих на ІМ з МС була більшою в

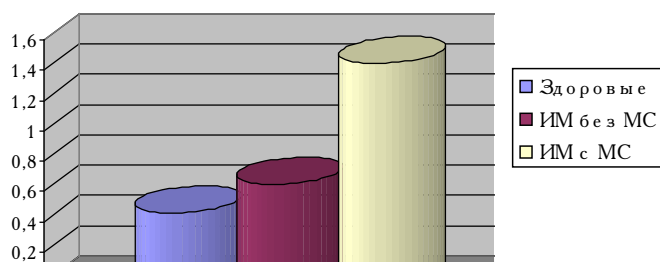


Рис. 1. Рівень ЕТ-1 (пмоль/л) у хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом.

5,6 разів у порівнянні з групою контролю та у 1,6 - з групою ІМ без МС (рис.2). Як відомо, збільшення концентрації PAI-1 сприяє зниженню коронарного кровообігу з наступною гіпоксією тканин, що, у свою чергу, веде до прогресування ішемії та активізує гемокоагуляційний потенціал, спричиняє зростання рівня фібриногену та продуктів його деградації в крові. Виявлене збільшення рівня PAI-1 може свідчити про зниження фібринолітичного потенціалу у хворих на ІМ з МС та підвищення ризику розвитку протромботичних ускладнень.

Встановлено кореляційні взаємозв'язки маркерів системного запалення, рівня ЕТ-1 та PAI-1 зі складовими метаболічного синдрому (табл.3). Рівень ФНО-α мав позитивний кореляційний зв'язок усіма компонентами метаболічного синдрому: антропометричними показниками, ступенем ожиріння, систолічним та діастолічним артеріальним тиском, концентрацією глюкози, індексом НОМА, загальним холестеринем, лептином та інсуліном; тоді як концентрація ІЛ-1 мала позитивний кореляційний зв'язок з лише з рівнем тригліцеридів, ІЛ-6 – з ІМТ та

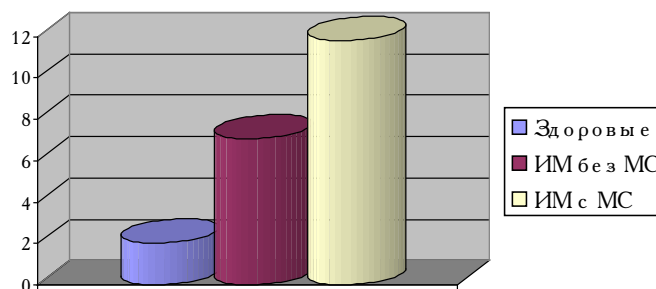


Рис. 2. Рівень PAI-1 (ІУ/мл) у хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом.

рівнем інсуліну, ЕТ-1 - з наявністю цукрового діабету та рівнем лептину. С-реактивний білок позитивно корелював з антропометричними показниками, ступенем ожиріння, індексом НОМА, загальним холестеринем, лептином та інсуліном, PAI-1 – з антропометричними показниками, ступенем ожиріння, індексом НОМА, загальним холестеринем, інсуліном.

Таблиця 3

Коефіцієнт кореляції (r) по Спірману показників системного запалення, рівня ЕТ-1, PAI-1 та складових метаболічного синдрому

Показник	ФНО-α	ІЛ-1	ІЛ-6	CRP	ЕТ-1	PAI-1
ОТ	0,311***	-0,14	0,156	0,404***	0,06	0,39***
ОС	0,21***	-0,05	0,08	0,32***	0,009	0,25***
ОТ/ОС	0,24**	-0,14	0,14	0,31**	0,11	0,21*
ІМТ	0,37***	-0,13	0,23**	0,42***	0,07	0,42***
ЦД	0,12	0,04	-0,06	-0,05	0,24*	-0,23**
Ступінь ожиріння	0,35***	-0,14	0,13	0,43***	0,014	0,47***
АТсист.	0,25***	-0,05	0,11	0,202	0,01	0,102
АТдіаст.	0,16*	-0,06	0,08	0,14	0,08	0,157
Глюкоза	0,212**	0,103	-0,07	-0,06	0,14	-0,12
НОМА	0,417***	-0,16	0,28	0,6***	0,17	0,59***
ТГ	0,114	0,206*	0,09	0,03	-0,021	0,102
ЗХС	0,24**	-0,13	0,20	0,23	-0,102	0,318***
ХС ЛПНЦ	0,04	-0,03	-0,104	-0,02	0,13	-0,06
Лептин	0,35***	0,002	0,109	0,49***	0,24*	0,227
Інсулін	0,37***	-0,19	0,26*	0,57***	0,08	0,54***

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

ВИСНОВКИ

Гострий період Q-інфаркту міокарда характеризується збільшенням концентрації С-реактивного білка, інтерлейкіну-1 та -6, фактору некроза пухлини-α, ендотеліну-1, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1, активність яких більш виразна у хворих з



метаболическим синдромом.

Кореляційні зв'язки складових метаболічного синдрому з маркерами системного запалення, ендотеліальної дисфункції та рівнем інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 свідчать про мультифакторний генез кардіоваскулярного ураження за наявності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії та інсулінорезистентності.

Максимальна кількість кореляційних зв'язків з метаболічними чинниками (гіперглікемією, дисліпідемією, інсулінорезистентністю, ожирінням) притаманна фактору некрозу пухлини- α , С-реактивному протеїну, інгібітору тканинного активатора плазміногена-1.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ:

планується вивчення особливостей кореляційних зв'язків досліджуваних показників з параметрами кардіогемодинаміки, систолічної та діастолічної функції серця у хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Митченко Е.И. Метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Укр.кард. журн.-2007 - № 5. - С. 74-80.
2. Березін О.С. Концепція «пацієнта високого кардіоваскулярного ризику»: в центрі уваги цукровий діабет і метаболічний синдром (огляд клінічних рекомендацій) // Укр.мед.часопис. - 2007. - №2(58). - III/IV. - С.20-23.
3. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Инфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу: статеві особливості предикторів виникнення, клінічного перебігу та причин смерті // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. - 2004. - №1(6). - С. 45-51.
4. Митченко О. І. Від імені Робочої групи з метаболічного синдрому, преддіабету і серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів // Укр.мед.часопис. - 2007. - №2(58). - III/IV. - С.4-13.

Відомості про автора:

Михайловська Н. С., к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб-1 ЗДМУ.

Адреса для листування:

Михайловська Наталія Сергіївна: 69121, м. Запоріжжя, вул.Товариська, 37, кв.170; тел. дом. 8-0612- 58-61-99, тел.служб. 8-0612-34-92-32.

5. Маньковський Б.М. Цукровий діабет як фактор ризику серцево-судинних захворювань у жінок // Нова медицина. - 2005. - № 1. - С.38-39.

6. Горишунська М.Ю., Караченцев Ю.І., Красова Н.С. та співавт. Зв'язок С-реактивного білка з інсулінорезистентністю у хворих на цукровий діабет 2 типу // Проблеми ендокринної патології. - 2008. - №2. - С.5-10.

7. Кравчун П. Г. Активність інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від варіанту перебігу захворювання // Проблеми ендокринної патології. - №4. - 2005. - С.23-29.

8. Serum levels of interleukin-6, interleukin-8 and C-reactive protein in patients with type-2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-Segment elevation / J. R. M. Souza, R.T. Olivera, M.N.S.L. Blotta, O.R. Coelho // Arg. Bras. Cardiol. - 2008. - Vol. 90, №2. - P. 2016-2021.

9. Alessi M.C. PAI-1 and Metabolic Syndrome Links, Causes, and Consequences // Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2006. - Vol. 26. - P. 2200.

10. Inflammatory and vasoactive factors in the aspirate from the culprit coronary artery of patients with acute myocardial infarction / Ko Y.G., Jung J.H., Park S. et al // Int. J. Cardiol. - 2006. - Vol. 112 (1). - P. 66-71.

11. Ritchie S.A. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease / S.A. Ritchie, J.M. Connell // Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis. - 2007. - Vol. 17. - P. 319-326.

12. Lerman A., Zeiher A. M.. Endothelial Function. Cardiac Events // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 363-368.

13. Волненко Н.Б., В.В.Школьник. Особенности дисфункции эндотелия при осложненном течении инфаркта міокарда // Український медичний альманах. - 2003. - № 4. - С. 35-37.

14. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно сосудистой системы. - X.: Торсинг, 2000. - 432 с.

15. Grundy S., Brewer H., Cieeman J. et al. for Conferenseparticipants. Definition of metabolic syndrome. Report of National Heart, Lung, and Blood Institute // American Heart Assotiation Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation. - 2004. -Vol.109. - P. 433-438.