

DOI 10.31718/2077-1096.19.2. 16

УДК 616.379-008.64:616.127-005.8-036.11-078: 577.124/.125

Журавльова М. І.

## ЗВ'ЯЗОК КАЛЬПРОТЕКТИНА, ПАРАМЕТРІВ ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ З ПАРАМЕТРАМИ ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет

Метою дослідження було проаналізувати зв'язки імунозапалення на підставі вивчення кальпротектину та параметрів ліпідного та вуглеводного обміну, оцінити наявність та характер зв'язків даного параметра з показниками вуглеводного обміну на підставі вивчення рівнів глюкози крові, інсуліну та виразності інсулінорезистентності (за індексами HOMA, QUICKI, Caro), антропометричних показників (ІМТ) та показників запалення (рівень моноцитів та нейтрофілів). Матеріали і методи. Обстежено 64 хворих (середній вік 65,  $31 \pm 1,62$  років) на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Дизайн дослідження полягає у первинному лабораторному обстеженні хворих протягом першої доби від початку гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST до початку проведення тромболітичної терапії або перкутанного втручання. Отримані результати дають змогу припустити наявність взаємин між порушенням гомеостазу вуглеводів та активністю імунного запалення за рахунок його прозапальної ланки. Висока концентрація прозапального індикатора кальпротектину асоціюється з прогресуванням виразності інсулінорезистентності, що визначається за допомогою відповідних індексів (HOMA, Caro, QUICKI). Позитивні кореляції між параметром запалення кальпротектином можуть свідчити на користь роботи імунної системи в якості модулятора концентрації циркулюючого кальпротектину. Виявлено, що зростання індексу маси тіла й активності запальних параметрів концентрації моноцитів та нейтрофілів сироватки крові асоціюється з високими концентраціями кальпротектину, що супроводжується порушеннями гомеостазу вуглеводів в бік зростання інсулінорезистентності та змінами ліпідограми проатерогенного характеру.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу, вуглеводний обмін, показники запалення.

Стаття є фрагментом НДР «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування», № держ. реєстрації 0118U000929.

### Вступ

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) продовжує посідати одне з провідних місць серед причин смертності населення. З високим ризиком серцево-судинних ускладнень асоціюються також деякі показники ендотеліальної дисфункції, яким належить ключова роль у патогенезі розвитку серцево-судинних ускладнень, що обумовлює актуальність вивчення взаємозв'язку маркерів дисфункції ендотелію з розвитком і прогресуванням атеросклеротичного ураження судин, в тому числі і у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу), для яких характерний прискорений розвиток атеросклерозу [1]. Одним з найнебезпечніших факторів ризику розвитку ГІМ є цукровий діабет, що може ускладнювати його перебіг [2].

В рамках реєстру EHS – DH (the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart) було підтверджено кореляцію частоти розвитку серцево-судинних подій з тяжкістю цукрового діабету 2 типу, а також з кількістю років, протягом яких у хворих з коронарними подіями спостерігався цукровий діабет [3].

### Мета роботи

Проаналізувати зв'язки імунозапалення на підставі вивчення кальпротектину, а також оцінити наявність та характер зв'язків з показниками вуглеводного обміну, а також з показниками запалення на підставі вивчення рівнів глюкози крові, інсуліну та виразності інсулінорезистентності.

### Матеріал та методи дослідження

Обстежено 64 хворих (середній вік 65,  $31 \pm 1,62$  років) на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу. Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Дизайн дослідження полягає у первинному лабораторному обстеженні хворих протягом першої доби від початку гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST до початку проведення тромболітичної терапії або перкутанного втручання та їх розподіл на групи в залежності від наявності або відсутності супутнього цукрового діабету 2-го типу.

Статистичний аналіз проводився із використанням статистичних програм BIOSTAT 3.4. Оцінку різниці між групами при розподілу близькому до нормального проводили параметричними методами за допомогою критерія F – Фішера. Наявність взаємозв'язків між показниками що вивчалися визначалась з використанням кореляцій Пірсона (R). Статистично вірогідними вважались відмінності за умов  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Ускладнений перебіг ГІМ у вигляді гострої серцевої недостатності було виявлено у 12 хворих. Порушення ритму у хворих з ГІМ та ЦД 2 типу було виявлено у вигляді фібриляції передсердь у 4 хворих, екстрасистолічної аритмії у 6 хворих. Порушення провідності знайдено у вигляді АВ блокад та блокад лівої та правої гілок пучка Гіса у 10 хворих на ГІМ з ЦД 2 типу. Діагноз артеріальна гіпертензія було встановлено у 100% хворих основної групи та групи зіставлення. Тривалість перебігу цукрового діабету за даними амбулаторних карт становила 3-10 років.

Діагноз ГІМ було встановлено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, базуючись на клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріях» [4].

Діагноз ЦД 2 типу визначали відповідно до спільних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA – American Diabetes Association) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD – European Association for the Study of Diabetes).

Критеріями виключення були ревматологічні, онкологічні хвороби, дифузні захворювання сполучної тканини, захворювання гіпофіза та гіпоталамуса, захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

З метою оцінки взаємин між параметрами ліпідограми, вуглеводного обміну, абсолютної кількості моноцитів, нейтрофілів, антропометричного показника індексу маси тіла (ІМТ) та концентрації сироваткового маркера – кальпротектину, оцінено кореляційні зв'язки. Знайдено прямий кореляційний зв'язок між кальпротектином сироватки крові та ІМТ ( $R = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Дослідження показників вуглеводного обміну та рівня кальпротектину виявило наявність зв'язків між досліджуваними параметрами.

Виявлено кореляційні зв'язки прямого характеру між вмістом кальпротектину та індексом інсулінорезистентності HOMA ( $R = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), інсулінемією ( $R = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ), глікемією натщесерце ( $R = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ), а також зворотні кореляційні зв'язки з індексом Саго ( $R = 0,68$ ;  $p < 0,05$ ) та індексом QUICKI ( $R = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ).

Крім того, отримано прямий зв'язок між кальпротектином та рівнем тригліцеридів ( $R = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ), та негативний зв'язок з ліпопротеїдами високої щільності ( $R = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ). Рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності не виявив достовірних зв'язків з прозапальним чинником, що досліджувався ( $R = 0,12$ ;  $p > 0,05$  та  $R = 0,18$ ;  $p > 0,05$  відповідно).

Показники запалення, а саме абсолютна кількість нейтрофілів та моноцитів сироватки крові також виявили кореляційні зв'язки з концент-

рацією кальпротектину. Знайдено прямий кореляційний зв'язок між абсолютною кількістю нейтрофілів та рівнем кальпротектину ( $R = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ), абсолютною кількістю моноцитів та значенням сироваткового кальпротектину ( $R = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ).

Такі зв'язки свідчать про зростання активності імунозапального параметра кальпротектину пропорційно збільшенню ваги тіла, що може бути додатковим чинником, який підтверджує участь адипоцитарної тканини з хронічним запаленням.

Отримані результати дають змогу припустити наявність взаємин між порушенням гомеостазу вуглеводів та активністю імунного запалення за рахунок його прозапальної ланки. Висока концентрація прозапального індикатора кальпротектину асоціюється з прогресуванням виразності інсулінорезистентності, що визначається за допомогою відповідних індексів (HOMA, Саго, QUICKI). Позитивні кореляції між параметром запалення кальпротектином можуть свідчити на користь роботи імунної системи в якості модулятора концентрації циркулюючого кальпротектину.

Даний фактор може бути пов'язаний з результатами [5], які вказують на залучення імункомпетентних клітин, а саме поліморфонуклеарних клітин, макрофагів, до експресії та релізингу кальпротектину. В свою чергу, кальпротектин є медіатором активації нуклеарного фактору капа  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), що індукує експресію прозапального гену [6]. Отримані дані дають можливість стверджувати, що даний прозапальний параметр може бути поєднуючою ланкою ланцюга патогенетичних каскадів між метаболічними порушеннями, хронічним імунозапаленням, що є базисом атеросклеротичного ураження судин та розглядається як індикатор ішемічної хвороби серця та розвитку гострих коронарних подій. Крім того, висока активність кальпротектину пов'язана з порушенням ліпідограми у бік проатерогенних функцій, що підтверджується прямим зв'язком між кальпротектином та рівнем тригліцеридів, а також зворотнім напрямком зв'язку з антиатерогенною формацією ліпопротеїдів високої щільності. Наявність дисліпидемії проявляється додатковим фактором ризику розвитку кардіоваскулярних катастроф [7].

### Висновки

Таким чином, кальпротектин, проявляючи прозапальну активність, демонструє сильні кореляційні зв'язки з показниками інсулінорезистентності, показниками вуглеводного обміну, а також з показниками запалення.

### Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується дослідження впливу активності імункомпетентних клітин на прогресування атерогенезу, а також розробка способів прогнозування несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда за результатами активності імунозапальних маркерів.

## Література

- Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis.* 2014 Dec; 25(8): 713-24. doi:10.1097/MCA.000000000000178. PMID: 25365643. PMCID: PMC4220301
- Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016 Nov 23; 355: i5953. doi:10.1136/bmj.i5953. PMID: 27881363. PMCID: PMC5121106
- Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. European Heart Journal.* 2004; 25(21): 1880-90.
- Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation of patients with acute coronary syndrome with elevation of segment ST [Internet]. Kyiv: Ministry of Healthcare of Ukraine; 2014 Jul 02 No. 455. Available from: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_455\\_GKS/2014\\_455n\\_akaz\\_GK\\_S.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_455_GKS/2014_455n_akaz_GK_S.pdf). (Ukrainian)
- Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, van Dielen FM, Buurman WA, Greve JW. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity.* 2009 Nov; 17(11): 2014-8. doi: 10.1038/oby.2009.113
- Ehlermann P, Eggers K, Bierhaus A, Most P, Weichenhan D, Greten J, et al. Increased proinflammatory endothelial response to S100A8/A9 after preactivation through advanced glycation end products. *Cardiovascular Diabetology.* 2006 Mar 30; 5: 6. doi:10.1186/1475-2840-5-6
- Khan HA, Ekhzaimy A, Khan I, Sakharkar MK. Potential of lipoproteins as biomarkers in acute myocardial infarction. *Anatol J Cardiol.* 2017 Jul; 18(1): 68-74.

## Реферат

ВЗАИМОСВЯЗЬ КАЛЬПРОТЕКТИНА С ПАРАМЕТРАМИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Журавлева М. И.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, углеводный обмен, показатели воспаления.

Цель данного исследования - проанализировать связи иммуновоспаления на основании изучения кальпротектина и параметров липидного и углеводного обмена, оценить наличие и характер связей данного параметра с показателями углеводного обмена на основании изучения уровня глюкозы крови, инсулина и выразительности инсулинорезистентности (по индексам HOMA, QUICKI, Caro), антропометрических показателей (ИМТ) и показателей воспаления (уровень моноцитов и нейтрофилов). Обследовано 64 больных (средний возраст 65, 31 ± 1,62 лет) с острым инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Дизайн исследования заключался в первичном лабораторном обследовании больных в течение первых суток от начала острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST до начала проведения тромболитической терапии или перкутанного вмешательства. Полученные результаты позволяют предположить наличие взаимоотношений между нарушением гомеостаза углеводов и активностью иммунного воспаления за счет его провоспалительного звена. Высокая концентрация провоспалительного индикатора кальпротектина ассоциируется с прогрессированием выраженности инсулинорезистентности, что определяется с помощью соответствующих индексов (HOMA, Caro, QUICKI). В результате было выявлено, что рост индекса массы тела и активности моноцитов и нейтрофилов сыворотки крови ассоциируется с высокими концентрациями кальпротектина, что сопровождается нарушениями гомеостаза углеводов в сторону увеличения инсулинорезистентности и изменениями липидограммы проатерогенного характера.

## Summary

THE RELATIONSHIP BETWEEN CALPROTECTIN AND PARAMETERS OF LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM, ANTHROPOMETRIC AND INFLAMMATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Zhuravlova M. I.

Key words: acute myocardial infarction, carbohydrate metabolism, diabetes mellitus type 2, inflammatory parameters.

Nowadays, an acute myocardial infarction is one of the leading causes of mortality among the population. The EHS-DH registry data clearly illustrate the association between the comorbidities and high mortality following acute myocardial infarction during a year period of follow up. The pronounced influence of carbohydrate metabolism disturbances on the survival of such patients has already been reported. The aim of the study was to analyze the immune inflammation relationships based on assessing calprotectin and the parameters of lipid and carbohydrate metabolism, to evaluate the presence and nature of the relationship between these parameters and carbohydrate metabolism parameters based on the study of blood glucose, insulin and insulin resistance (by the indices HOMA, QUICKI, Caro), anthropometric indicators and inflammatory indicators (monocyte and neutrophile levels). Materials and methods. The study included 64 patients (mean age 65, 31 ± 1.62 years) with acute myocardial infarction and concomitant diabetes mellitus type 2. The design of the study included the primary laboratory investigation of patients during the first day since the onset of acute myocardial infarction with the elevation of the ST segment before the initiation of thrombolytic therapy or percutaneous intervention. The direct correlation between the calprotectin concentration and the HOMA insulin resistance index ( $R = 0.52$ ;  $p < 0.05$ ), insulinemia ( $R = 0.57$ ;  $p < 0.05$ ), fasting glycaemia ( $R = 0.59$ ;  $p < 0.05$ ), as well as inverse correlation relationships between the Caro index ( $R = 0.68$ ;  $p < 0.05$ ) and the QUICKI index ( $R = 0.59$ ;  $p < 0.05$ ) were found out. Moreover, a direct correlation between calprotectin and triglyceride levels ( $R = 0.31$ ;  $p < 0.05$ ), and negative correlation with high density lipoprotein ( $R = 0.35$ ;  $p < 0.05$ ) was established as well. The level of total cholesterol and low density lipoproteins showed no significant association with the proinflammatory factor ( $R = 0.12$ ;  $p > 0.05$  and  $R = 0.18$ ;  $p > 0.05$ , respectively). Conclusions. The increase in the body mass index and the activity of serum monocytes and neutrophils is associated with high concentrations of calprotectin that is accompanied by disturbances of carbohydrate homeostasis towards the growth of insulin resistance and changes of lipidograms of proatherogenic nature.