

НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ТА ІМУНОЗАПАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ¹

Михайловська Н. С.

Запорізький державний медичний університет
natalizgmu@rambler.ru

Ішемічна хвороба серця продовжує посідати головне місце в структурі захворюваності та є однією з провідних причин смертності та інвалідизації населення [1]. Близько третини всіх гострих коронарних подій становить Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ) [1, 2]. Смертність від інфаркту міокарда залишається на високому рівні і складає 18,5 на 100 тис. населення України [1].

Основними факторами ризику ішемічної хвороби серця та її загрозливого прояву — інфаркту міокарда є ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпопротеїнемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет, які є складовими частинами метаболічного синдрому (МС) [3]. За останні роки досягнуті значні успіхи у вивченні патофізіології МС та його несприятливого впливу на розвиток атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда з позицій домінуючої на сьогодні концепції «сумарного ризику» [3–5].

У пацієнтів із МС атеросклероз розвивається на 10–15 років раніше, швидкою прогресує і набагато частіше ускладню-

ється фатальними серцево-судинними розладами [3–5]. Метаболічний синдром асоціюється з більшою госпітальною летальністю, високою загальною смертністю як у перші 30 днів після перенесеного інфаркту міокарда, так і в наступні 1–5 років [3–5].

Поряд з провідними класичними чинниками ризику інфаркту міокарда велику увагу приділяють імунозапальній активації, системі інсуліноподібного фактора росту, ендотеліальній дисфункції, збільшенню концентрації інгібітора тканинного активатора плазміногену тощо [6–9]. Дослідження особливостей змін цих показників при інфаркті міокарда у хворих з МС має важливе значення для розробки схем оптимізації відновлювального лікування [9]. На сьогодні залишаються суперечливими дані щодо взаємодії основних компонентів МС з показниками гемостазу, ендотеліальної функції, імунозапальними та цитокіновими ланцюгами [6–8].

Метою дослідження, результати якого подано в статті, було визначення нейрогу-

¹ Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб-1 Запорізького державного медичного університету «Діагностика та лікування інфаркту міокарда у хворих з метаболічними порушеннями (надмірна вага, гіперглікемія, дисліпопротеїнемія, артеріальна гіпертензія)» (державний реєстраційний № 0104U004094). Автор статті є відповідальним виконавцем роботи.

Робота фінансувалася за підтримки Запорізького державного медичного університету.

Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні дослідження.

моральних та імунозапальних порушень та особливостей їх взаємозв'язків з компонен-

тами метаболічного синдрому у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 184 хворих на Q-ІМ віком від 40 до 85 років (середній вік $62,5 \pm 0,90$ років): 153 хворих з МС та 31 пацієнт без МС (група зіставлення). Усі обстежені перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні для лікування хворих на інфаркт міокарда Миської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя.

Діагноз гострий Q-ІМ встановлювали відповідно до рекомендацій ВООЗ (1979) та Європейського товариства кардіологів (2003). Метаболічний синдром було діагностовано за критеріями Міжнародної федерації з діабету (2005) за принципом «1 основний +2 додаткових критерію». Наявність та ступінь ожиріння визначали на підставі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) відповідно до критеріїв ВООЗ (1997). Центральний (андроїдний) тип ожиріння визначали за обводом талії (ОТ): для чоловіків-європейців — 94 см; для жінок-європейок — 80 см (International Diabetes Federation, 2005). Цукровий діабет 2 типу діагностували відповідно до критеріїв ВООЗ (1999). Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювали за рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2003).

Критеріями виключення з дослідження були: наявність цукрового діабету 1 типу, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, загострення хронічних запальних хвороб, ниркова та печінкова недостатність, набуті та вродженні вади серця, бронхіальна астма, онкологічні та системні захворювання, геморагічний інсульт в анамнезі, відмова хворих від прийому базової медикаментозної терапії, відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Хворі отримували традиційну базисну терапію згідно з наказом МОЗ України (№ 436 від 03.07.2006) «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфар-

ктом міокарда з зубцем Q)». Усім хворим на Q-ІМ при надходженні до стаціонару проводили комплексне обстеження згідно із загальноприйнятими стандартами.

Контрольну групу склали 22 практично здорові особи (середній вік $60,81 \pm 0,97$ років) без клінічних та електрокардіографічних ознак ішемічної хвороби серця, без метаболічних порушень, зіставних за віком та статтю з хворими на інфаркт міокарда.

На базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету (зав. проф. А.В. Абрамов) у першу-третю добу захворювання імуноферментним методом визначали: рівні інтерлейкінів 1α та 6 (ІЛ- 1α , ІЛ-6), фактор некрозу пухлини α (ФНП- α) (Diacclone, Франція), ендотеліну-1 (ЕТ-1) (Biomedica, Австрія), інсуліну, інсуліноподібного фактора росту (DRG International, США), С-реактивного білка (DAI, США), інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 (ІТАП-1) (Bio-pool, США) на повноплашковому автоматизованому аналізаторі Digiscan Microplate Reader SA400 (Австрія). Усі реактиви використовувались згідно з інструкцією для проведення аналізу, що додавалась до набору. Інсулінорезистентність вивчали за допомогою розрахунку індексів НОМА та F. Caro.

Роботу виконано з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Всі обстежені особи власноруч і добровільно підписали інформовану згоду на участь у дослідженні згідно з протоколом, затвердженим Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету.

Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики за допомогою пакету прикладних програм «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Ins, США, № ліцензії

AXXR712D833214FAN5). Нормальність розподілу даних перевірялась за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки представлені як $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ (середнє арифметичне значення \pm статистична похибка середнього арифметичного). Нормальність розподілу перемінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння показників, які характеризувались нормальним розподілом, застосовували непарний t-критерій Стюдента; для порівняння параметрів з розподілом, відмінним від

нормального — критерій Манна-Уїтні. Для аналізу спрямованості та сили зв'язку між визначеними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції (r): при нормальному розподілі показників — Пірсона, при відмінному від нормального — Спірмена. Для оцінки взаємозв'язку між залежною та незалежною змінними використовували однофакторний регресійний аналіз. Різниця вважалася статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нейрогуморальні та імунзапальні зміни в гострому періоді Q-ІМ залежно від наявності МС наведено в таблиці.

Концентрація ІЛ-1 α в гострий період захворювання у хворих на Q-ІМ без МС була у 2,28 рази ($p < 0,001$), а у хворих з МС у 3,19 рази ($p < 0,001$) вищою порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Разом з тим, у хворих на Q-ІМ з МС концентрація ІЛ-1 α значно більша порівняно з Q-ІМ без МС — у 1,4 рази ($p < 0,001$).

У гострий період інфаркту міокарда спостерігалось підвищення рівня ІЛ-6: у хворих без МС у 3,92 рази ($p < 0,001$), у хворих

з МС — у 6,44 рази ($p < 0,001$). У хворих на МС порівняно з групою без МС ступінь підвищення цього показника був у 1,64 рази більший ($p < 0,001$).

Виявлено суттєву різницю між групами за вмістом ФНП- α : у хворих на Q-ІМ без МС цей показник був більшим у 1,93 рази ($p < 0,001$), а у хворих на Q-ІМ з МС — у 3,75 рази ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі. Найвища концентрація ФНП- α спостерігалась при МС, вона майже вдвічі перевищувала таку у хворих без МС ($p < 0,001$). Виявлені зміни можна розцінити як значні

Т а б л и ц я

Нейрогуморальні та імунзапальні зміни у хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом

Показник	Контрольна група (n = 22)	Хворі на Q-ІМ без МС (n = 31)	Хворі на Q-ІМ з МС (n = 153)
ІЛ-1 α , пг/мл	119,55 \pm 5,46	272,62 \pm 7,36***	381,76 \pm 5,93*** Δ
ІЛ-6, пг/мл	67,79 \pm 4,37	265,93 \pm 9,17***	436,64 \pm 11,58*** Δ
ФНП- α , пг/мл	126,77 \pm 7,48	244,92 \pm 18,00***	475,24 \pm 13,41*** Δ
СРБ, мг/л	1,38 \pm 0,36	3,53 \pm 0,42*	8,89 \pm 0,19*** Δ
IGF, нг/мл	286,43 \pm 10,99	189,36 \pm 8,71***	101,32 \pm 3,43*** Δ
ЕТ-1, нг/л	9,78 \pm 0,60	17,13 \pm 0,73***	33,32 \pm 0,89*** Δ
ІТАП, ІУ/мл	4,17 \pm 0,58	8,45 \pm 0,92**	19,63 \pm 1,09*** Δ

Примітка. Статистично значущі розбіжності з контролем: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; Δ — статистично значущі відмінності з показниками у хворих без МС ($p < 0,001$); ІЛ-1 α — інтерлейкін-1 α , ІЛ-6 — інтерлейкін-6, ФНП- α — фактор некрозу пухлини- α , СРБ — С-реактивний білок, IGF — інсуліноподібний фактор росту, ЕТ-1 — ендотелін-1, ІТАП — інгібітор тканинного активатора плазміногену-1.

порушення в цитокиновому статусі у хворих на інфаркт міокарда.

Концентрація С-реактивного білка була значуще більшою у хворих на Q-ІМ з МС (у 2,56 рази, $p < 0,05$) та на Q-ІМ без МС (у 6,44 рази, $p < 0,001$) порівняно з контролем. Рівень цього показника у хворих на Q-ІМ з МС був у 2,52 рази більшим ніж у хворих на Q-ІМ без МС ($p < 0,001$). Отримані нами дані співпадають з результатами інших дослідників, які спостерігали збільшений вміст цитокинів та білків гострої фази при гострому коронарному синдромі у хворих з МС [7]. Автори вважають, що надмірна запальна реакція у хворих з МС може збільшувати ішемічне та реперфузійне пошкодження міокарда, сприяти поширенню зони некрозу, мати негативний вплив на іотропну функцію серця [10].

У хворих на Q-ІМ без МС інсуліноподібний фактор росту був суттєво нижчим, аніж у контролі (у 1,51 рази, $p < 0,001$). У хворих з МС цей показник у 2,83 рази менший за контрольний та у 1,87 рази менший ніж у хворих без МС ($p < 0,001$). Отримані дані узгоджуються з думкою інших авторів [11], які стверджують, що у хворих на цукровий діабет 2 типу при інфаркті міокарда спостерігається більш пізнє підвищення рівня активної форми трансформуючого фактора росту- β порівняно з хворими без цукрового діабету. Зниження концентрації інсуліноподібного фактора росту, на думку R. I. Berg та співавт. [12], може негативно впливати на ефективність репаративних процесів в міокарді через активацію апоптотичних шляхів [11, 12]. Недостатня активність репаративних процесів в міокарді, можливо, і є одним із чинників, що полягають в основі важкого перебігу та високої смертності при інфаркті міокарда у хворих з МС.

Вміст ЕТ-1 в плазмі крові хворих на ІМ (як з МС, так і без нього) значно вищий ніж у групі контролю: у 1,75 та у 3,41 рази, відповідно ($p < 0,001$). Разом з тим, у хворих на інфаркт міокарда з МС концентрація ЕТ-1 значно більша порівняно з інфарктом міокарда без МС (в 1,95 рази). Виявлене підвищення концентрації ЕТ-1 свідчить про наявність у обстежених пацієнтів ендотелі-

альної дисфункції, більш виразної за розвитку інфаркту міокарда на тлі МС.

Концентрація ІТАП-1 була у 4,71 рази вищою порівняно з групою контролю ($p < 0,001$) та у 2,32 рази порівняно з групою без МС ($p < 0,001$). Як відомо, збільшення концентрації ІТАП-1 сприяє зниженню коронарного кровообігу з наступною гіпоксією тканин, що, в свою чергу, веде до прогресування ішемії та активізує гемокоагуляційний потенціал, спричиняє зростання рівня фібриногену та продуктів його деградації в крові [13, 14]. Виявлене збільшення рівня ІТАП-1 на тлі ендотеліальні дисфункції може свідчити про зниження фібринолітичного потенціалу та високий ризик розвитку протромботичних ускладнень у хворих на інфаркт міокарда з МС.

Таким чином, гострий період у хворих на Q-ІМ з МС характеризується високою активністю запального процесу, що виявляється суттєвим збільшенням концентрації С-реактивного протеїну, ІЛ-1 α , ІЛ-6, та ФНП- α . Водночас спостерігається значуще зменшення концентрації інсуліноподібного фактора росту та збільшення активності ІТАП-1 на тлі ендотеліальної дисфункції.

В нашому дослідженні визначено кореляційні взаємозв'язки маркерів системного запалення, рівня ЕТ-1, інсуліноподібного фактора росту та ІТАП-1 зі складовими МС. Так, рівень ФНП- α мав позитивний кореляційний зв'язок з усіма компонентами МС: ОТ ($r = +0,31$; $p < 0,001$), ІМТ ($r = +0,37$; $p < 0,001$), систолічним артеріальним тиском ($r = +0,25$; $p < 0,001$), індексом НОМА ($r = +0,42$; $p < 0,001$), рівнем інсуліну ($r = +0,37$; $p < 0,001$), НbA_{1c} ($r = +0,56$; $p < 0,001$).

С-реактивний білок позитивно корелював з ОТ ($r = +0,40$; $p < 0,001$), обводом стегон (ОС) ($r = +0,32$; $p < 0,001$), ОТ/ОС ($r = +0,30$; $p < 0,005$), ІМТ ($r = +0,42$; $p < 0,001$), індексом НОМА ($r = +0,60$; $p < 0,001$), рівнем інсуліну ($r = +0,57$; $p < 0,001$).

ІТАП-1 мав прямі кореляційні зв'язки з ОТ ($r = +0,39$; $p < 0,001$), ІМТ ($r = +0,42$; $p < 0,001$), індексом НОМА ($r = +0,59$; $p < 0,001$), загальним холестерином ($r = +0,32$; $p < 0,001$), інсуліном ($r = +0,55$;

$p < 0,001$); ET-1 — з HbA_{1c} ($r = +0,60$; $p < 0,001$); вміст імуноподібного фактора росту — з ОТ ($r = -0,32$; $p < 0,001$), індексом НОМА ($r = -0,54$; $p < 0,001$), інсуліном ($r = -0,44$; $p < 0,001$).

За даними регресійного аналізу виявлено вплив рівня ФНП- α , який розглядався як незалежний чинник, на величину інсулінорезистентності за індексом НОМА. Продемонстрована залежність мала прямопропорційний характер і апроксимувалася моделлю регресії наступного вигляду:

$$\text{НОМА} = 21,46 - 0,12 \cdot \text{ФНП-}\alpha + 0,0002 \cdot \text{ФНП-}\alpha^2.$$

При цьому слід зазначити, що похибка апроксимації та величина остаточної дисперсії вказують на високу точність лінійної моделі ($R = +0,84$, $R^2 = 0,71$, нормований $R^2 = 0,7$ при $F = 298$, стандартна похибка 91,88; $p < 0,01$).

Проведений регресійний аналіз виявив наявність взаємозалежності між рівнем ФНП- α та величиною індекса НОМА, що підтверджує вплив прозапальних змін на виразність інсулінорезистентності.

Таким чином, хворим на гострий Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом притаманні імунозапальні та нейрогуморальні порушення, які пов'язані з активацією системного запалення, прокоагулянтними змінами, ендотеліальною дисфункцією та мають кореляційні зв'язки з усіма компонентами метаболічного синдрому. Отримані результати дослідження можуть стати передумовою щодо розробки алгоритму патогенетичного лікування хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом з урахуванням впливу препаратів на виявлені порушення гуморальних чинників.

ВИСНОВКИ

1. Гострий період Q-інфаркту міокарда у хворих з метаболічним синдромом асоціюється зі зниженням концентрації інсуліноподібного фактора росту та активацією низки нейрогуморальних та імунозапальних чинників: С-реактивного білка, інтерлейкіну-1 α , інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин- α , ендотеліну-1, інгібітору тканинного активатора плазміногену-1.
2. Результати кореляційного та регресійного аналізів виявили існування тісних взаємозв'язків між складовими метаболічного синдрому, імунозапальними та нейрогуморальними чинниками, що свідчить про мультифакторний генез кардіоваскулярного ураження за наявності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії та інсулінорезистентності.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Medyko-social'ni aspekty hvorob systemy krovoobigu: analityko-statystychnyj posibnyk, za red. VM. Kovalenka, VM. Kornac'kogo, Kyi'v, 2010:146 p.
2. Kornac'kyj VM, Reven'ko IL. *Ukr Kardiolog Zhurn* 2008; 1:121-124.
3. Mitchenko EI. *Ukr Kardiolog Zhurn* 2007; 5:74-80.
4. Berezin OJe. *Ukr Med Chasopys* 2007; 2(58):20-23.
5. Man'kovs'kyj VM. *Nova Medycyna* 2005; 1:38-39.
6. Gorshuns'ka MJu, Karachencev JuI, Krasova NS, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2008; 2:5-10.
7. Souza JRM, Olivera RT, Blotta MNSL, Coelho OR. *Arg Bras Cardiol* 2008; 90(2):2016-2021.
8. Alessi MC. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2006; 26:2200.
9. Kovalenko VM. *Ukr Kardiolog Zhurn* 2007; 5:8-11.
10. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. *Circ Res* 2004; 94:1543-1553.
11. Fischer F, Schulte H, Mohan S, et al. *Endocrinology (Oxf)*, 2004; 61:595-602
12. Dabek J, Mazurek U, Gasior Z, et al. *Int J Cardiol* 2006; 111:275-279.
13. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, et al. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12(2):151-158.
14. Kravchun NA. *Visnyk HNU im. VM. Karazina* 2006; 738:99-103.

НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ТА ІМУНОЗАПАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Михайловська Н. С.

*Запорізький державний медичний університет
natalizgmu@rambler.ru*

Досліджено нейрогуморальні та імунізапальні порушення у 184 хворих на Q-інфаркт міокарда (153 з метаболічним синдромом та 31 без метаболічного синдрому). Встановлено, що гострий період Q-інфаркту міокарда у хворих з метаболічним синдромом асоціюється зі зниженням концентрації інсуліноподібного фактора росту та активацією низки нейрогуморальних та імунізапальних чинників: С-реактивного білка, інтерлейкіну-1 α , інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини- α , ендотеліну-1, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1, що мають тісні кореляційні взаємозв'язків зі складовими метаболічного синдрому.

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

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ И ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Михайловская Н. С.

*Запорожский государственный медицинский университет
natalizgmu@rambler.ru*

Исследованы нейрогуморальные и иммуновоспалительные нарушения у 184 больных Q-инфарктом миокарда (153 с метаболіческим синдромом и 31 без метаболіческого синдрома). Установлено, что острый период Q-инфаркта миокарда у больных с метаболіческим синдромом ассоциируется со снижением концентрации инсулиноподобного фактора роста и активацией ряда нейрогуморальных и иммуновоспалительных факторов: С-реактивного белка, интерлейкина-1 α , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , эндотелина-1, ингибитора тканевого активатора плазминогена-1, имеющих тесные корреляционные взаимосвязи с составляющими метаболіческого синдрома.

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, метаболіческий синдром, фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок, ингибитор тканевого активатора плазминогена-1.

NEUROHUMORAL AND IMMUNOLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH Q-MYOCARDIAL INFARCTION WITH METABOLIC SYNDROME

N. S. Mykhaylovska

*Zaporizhzhya State Medical University
natalizgmu@rambler.ru*

It was studied neurohumoral and immunoinflammatory disorders in 184 patients with Q-myocardial infarction (153 with metabolic syndrome and 31 without metabolic syndrome). It was found that acute period of Q-myocardial infarction in patients with metabolic syndrome is associated with a decrease in serum insulin-like growth factor and activation of a range of neurohormonal and immunoinflammatory factors: C-reactive protein, interleukin-1 α , interleukin-6, tumor necrosis factor- α , endothelin-1, plasminogen activator inhibitor-1, which have close correlations with the components of the metabolic syndrome.

Key words: Q-myocardial infarction, metabolic syndrome, tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, plasminogen activator inhibitor-1.