

log-scale expansion of natural killer cells with anti-myeloma activity. *PLoS One*. 2013; 18: 8—10: e76781; doi: 10.1371/journal.pone.0076781; eCollection 2013.

3. Pessler F., Ogdie A.R., Mayer C.T., Kretzschmar W.W. et al. Amyloid arthropathy associated with multiple myeloma: polyarthritides without synovial infiltration of CD20⁺ or CD38⁺ cells. *Amyloid*. 2014; 21 (1): 28—34.
4. Smirnova O.V., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Immune status and activity of enzymes in blood lymphocytes in patients at different stages of acute lymphoblastic leukemia. *Meditinskaya immunologi-*

ya. 2008; 10 (6): 543—50. (in Russian)

5. Smirnova O.V., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Clinical manifestations and characterization of the immunopathogenesis of patients with chronic myeloid leukemia. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2007, 3: 16—22. (in Russian)
6. Smirnova O.V. Chronic myelogenous leukemia — clinical and immunological features of adult patients. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*. 2012; 32: 185—9. (in Russian)

Получена 13.05.14

Received 13.05.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.379-008.64-02:616.127-005.8]-008.9-074

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Барбараш О.Л.^{1,2}, Груздева О.В.¹, Акбашева О.Е.³, Белик Е.В.¹,
Учасова Е.Г.¹, Каретникова В.Н.^{1,2}, Федорова Т.С.³

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, 650002 Кемерово; ²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, 650000 Кемерово; ³ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 634050 Томск

Цель. Выявление наиболее информативных параметров адипокинового, провоспалительного и протромбогенного статуса, ассоциированных с развитием сахарного диабета через год после перенесенного инфаркта миокарда.

Материал и методы. Обследовано 200 пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), у которых в 1-е и 12-е сутки госпитализации проводили биохимические исследования, включающие оценку маркеров адипокинового статуса, грелина, провоспалительных факторов, С-реактивного белка и ингибитора активатора плазминогена.

Результаты. В острый период ИМ у больных наблюдаются дисбаланс адипокинового статуса, повышение концентрации свободных жирных кислот и снижение уровня грелина, активация провоспалительного и тромботического потенциала плазмы крови. Пациенты, у которых в дальнейшем, через год после перенесенного ИМ был выявлен сахарный диабет, госпитальный период сопровождался более выраженными изменениями изучаемых показателей.

Заключение. Наиболее информативными биохимическими параметрами, ассоциированными с развитием сахарного диабета, через год после перенесенного ИМ являются адипонектин, ретинолсвязывающий белок, грелин, фактор некроза опухолей α и ингибитор активатора плазминогена.

Ключевые слова: сахарный диабет; адипокины; инфаркт миокарда.

BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS ONE YEAR AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Barbarash O.L.^{1,2}, Gruzdeva O.V.¹, Akbasheva O.E.³, Belik E.V.¹,
Uchasova E.G.¹, Karetnikova V.N.^{1,2}, Fedorova T.S.³

¹Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²Kemerovo State Medical Academy;

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Aim. To evaluate the most informative parameters of adipokine, anti-inflammatory, and prothrombotic status associated with diabetes mellitus. Materials and methods. The study included 200 patients with myocardial infarction (MI) in whom markers of adipokine status, grelin, anti-inflammatory factors, CRP, and plasminogen activator inhibitor were measured by biochemical methods on days 1 and 12 after admission. Results. In the period of acute MI, the adipokine status was disturbed, FFA and grelin levels decreased, pro-inflammatory and thrombotic potential increased. Patients who developed diabetes within 1 year after MI were characterized by more pronounced changes of the parameters of interest. Conclusion. Adiponectin, retinol-binding protein, grelin, TNF- α , and plasminogen activator inhibitor are the most informative biochemical parameters associated with diabetes mellitus developing 1 year after MI.

Key words: diabetes mellitus; adipokines; myocardial infarction.

Острый коронарный синдром (ОКС) продолжают ассоциировать с высокой вероятностью развития госпитальных и постгоспитальных осложнений [1]. В среднем 19—23% больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) страдают сахарным диабетом (СД) 2-го типа; при этом у значительной части пациентов этот диагноз ставится впервые [2, 3]. В целом общая доля больных с ранее и впервые выявленным СД среди пациентов с ОКС может достигать 45—53%, а с нарушенной толерантностью к глюкозе — 20—36% [4]. Повышенный риск смер-

ти, отмеченный у больных СД в остром периоде ИМ, сохраняется в течение нескольких лет [4].

Остаются неизученными механизмы развития СД после перенесенного ИМ. Известно, что основным патогенетическим звеном СД является инсулинорезистентность (ИР). Анализ данных литературы свидетельствует о том, что процесс трансформации ИР в СД при ОКС является мультифакториальным явлением. В качестве диагностических маркеров ИР приводят классические показатели не только углеводного, но и

липидного обмена и регуляторов — адипокинов, воспаления и тромбогенеза [5, 6].

Исследование возможных патогенетических взаимосвязей изучаемых показателей может иметь важное значение для понимания фундаментальных механизмов манифестации СД и являться теоретической основой для стратификации риска развития осложнений ОКС и улучшения качества жизни лиц, перенесших ИМ.

Целью исследования является выявление наиболее информативных параметров адипокинового, провоспалительного и протромботического статуса, ассоциированных с развитием СД, через год после перенесенного ИМ.

Материал и методы

В исследование включено 200 пациентов (130 мужчин и 70 женщин; средний возраст $61,4 \pm 1,12$ года) с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST.

Критериями для включения в исследование были наличие у пациентов острого ИМ с подъемом сегмен-

та ST, подтвержденного в соответствии с критериями ВНОК (2007), госпитализированных в первые 24 ч после появления симптомов. Критериями исключения являлись наличие в анамнезе и на момент развития инфаркта миокарда впервые выявленного СД 2-го типа, тяжелые заболевания, влияющие на прогноз: анемия, почечная и печеночная недостаточность, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, аутоиммунные заболевания, длительное лечение кортикостероидами, летальный исход в госпитальном и постгоспитальном (в течение 12 мес) периодах.

С целью верификации СД в госпитальном периоде (на 12-е сутки) и через год после перенесенного ИМ пациентам проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) в соответствии с алгоритмом специализированной медицинской помощи больным СД [2]: определяли гликемию натощак, а затем через 2 ч после пероральной нагрузки, которая составляла 75 г безводной глюкозы, растворенной в 300 мл воды, выпитой в

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от наличия СД 2-го типа, выявленного через год после перенесенного ИМ

Показатель	Пациенты без СД 2-го типа (n = 171)	Пациенты с впервые выявленным СД 2-го типа (n = 29)	p
Мужчины, n (%)	107 (63,0)	23 (79,0)	0,20
Возраст, годы	$62,58 \pm 1,2$	$59,5 \pm 2,2$	0,30
Индекс массы тела, кг/м ²	25,5	29,02	0,04
Избыточная масса тела, n (%)	111 (64,9)	23 (79,0)	0,29
АГ, n (%)	126 (74,0)	24 (84,2)	0,05
Гиперхолестеринемия, n (%)	143 (84,0)	24 (84,2)	0,40
Курение, n (%)	123 (71,8)	18 (63,2)	0,22
Отягощенный семейный анамнез ИБС, n (%)	41 (23,7)	20 (68,4)	0,03
Отягощенный семейный анамнез по СД, n (%)	5 (2,9)	7 (24,1)	0,00
Клинические проявления стенокардии до развития ИМ, n (%)	91 (53,0)	15 (52,6)	0,32
ИМ в анамнезе, n (%)	47 (27,6)	12 (42,1)	0,12
Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	9 (5,5)	2 (5,2)	0,36
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе, n (%)	60 (35,4)	6 (21,0)	0,37
ИМ:			
Q-образующий	119 (69,6)	24 (84,2)	0,04
Q-необразующий	52 (30,4)	5 (15,8)	0,05
Локализация ИМ:			
задний	62 (35,6)	12 (42,1)	0,12
задний с захватом правого желудочка	11 (6,5)	2 (5,2)	0,36
передний	98 (55,8)	15 (52,6)	0,12
Острая левожелудочковая недостаточность при поступлении (класс по Killip), n (%)			
I	143 (83,9)	17 (57,9)	0,043
II	18 (10,4)	7 (26,3)	0,036
III	7 (3,3)	5 (15,8)	0,022
IV	3 (2,2)	0	
Нарушения ритма, n (%)	86 (50,2)	15 (52,6)	0,231
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	10 (6,1)	7 (26,3)	0,023
Рецидив ИМ (за период нахождения в стационаре), n (%)	7 (4,4)	5 (15,8)	0,031

течение 3—5 мин. В течение 3 дней, предшествующих тесту, пациент находился на произвольной (неограниченной) диете и сохранял должную физическую активность, последний вечерний прием пищи содержал 30—50 г углеводов. В процессе ПГТТ не разрешалось курение. При показателе гликемии натощак 7,8 ммоль/л и более проводили определение постпрандиальной гликемии (через 2 ч после приема пищи, содержащей 20—24 г углеводов, 6—9 г белка и 8—11 г жира). Диагностическими критериями СД, согласно рекомендациям ВОЗ (1999—2006), являлись содержание глюкозы в венозной плазме натощак 7 ммоль/л и более или через 2 ч после ПГТТ/постпрандиально 11,1 ммоль/л и более, уровень гликированного гемоглобина 6,5 % и более [2].

В зависимости от манифестации СД в отдаленном периоде ИМ все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составил 171 пациент без СД в отдаленном периоде ИМ, 2-ю — 29 пациентов с манифестацией СД в течение года после перенесенного ИМ.

Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Все пациенты с СД, выявленным через год после перенесенного ИМ, имели избыточную массу тела и артериальную гипертензию, наследственно отягощенный анамнез по ишемической болезни сердца и СД, более тяжелое течение госпитального периода заболевания; наиболее часто выявлялись Q-образующий ИМ, признаки острой сердечной недостаточности II—IV класса Killip (см. табл. 1). Из госпитальных осложнений ИМ преобладали ранняя постинфарктная стенокардия и рецидив ИМ (см. табл. 1).

Всем пациентам при отсутствии противопоказаний в период пребывания в стационаре была назначена комбинированная коронароактивная, антитромботическая и гиполипидемическая терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антиангинальные препараты и статины в соответствии со стандартной практикой. В качестве реперфузионной терапии у 181 (90,5%) пациента применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство на инфаркт-зависимой артерии, у 12 (6%) — системный тромболитический стрептокиназой в дозе 1,5 млн МЕ.

В контрольную группу было включено 33 обследуемых без заболеваний сердечно-сосудистой системы и СД, сопоставимых с больными по возрасту и полу.

В госпитальном (1 и 12-е сутки) периоде применяли биохимические методы исследования, включающие оценку показателей адипокинового статуса: лептина, адипонектина, ретинолсвязывающего белка (РСБ) и резистина, а также грелина, провоспалительных факторов: интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНОα), С-реактивного белка (СРБ) и ингибитора активатора плазминогена типа 1 (ИАП-1) с использованием стандартных тест-систем.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных

программ Statistica 6.1 и SPSS 17.0 for Windows. Результаты представлены в виде медианы (Me) и значений 25% и 75% квантилей (Me: Q1; Q3). Использовали непараметрические критерии Манна—Уитни и Вилкоксона для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Значение $p \leq 0,05$ свидетельствовало о статистической значимости. Выявление наиболее информативных показателей развития ИР с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) проводили методом пошагового логистического регрессионного анализа и построением характеристической ROC-кривой с определением площади под кривой (AUC). С помощью регрессии Кокса проведена оценка прогнозирования риска наступления неблагоприятного события, установлено влияние независимых переменных — предикторов этого риска.

Результаты и обсуждение

В остром периоде ИМ у больных наблюдаются дисбаланс адипокинового статуса, повышение концентрации свободных жирных кислот (СЖК), снижение уровня грелина, активация провоспалительного и тромботического потенциала плазмы крови. Так, в 1-е сутки ИМ выявлено повышение концентрации лептина в 2,05 раза, РСБ — в 4,56 раза и СЖК — в 8,15 раза на фоне снижения уровня защитного антидиабетического фактора грелина в 3,24 раза по сравнению с показателями в группе здоровых обследуемых (табл. 2). Содержание ИЛ-6, СРБ, ФНОα и ИАП-1 было увеличено в 3,78, 22,96, 11,66 и 2,43 раза соответственно по сравнению с показателями в контрольной группе (см. табл. 2).

У пациентов, у которых в дальнейшем, через год после перенесенного ИМ, был выявлен СД, госпитальный период сопровождался более выраженными изменениями изучаемых показателей. В 1-е сутки ИМ уровень диabetогенных адипокинов (лептина, резистина, РСБ) и СЖК был в 1,83, 1,92, 1,38 и 1,17 раза выше показателей у пациентов без СД (см. табл. 2). Содержание адипонектина и грелина у пациентов с СД было уменьшено в 1,4 и 4 раза по сравнению с показателями в контрольной группе и в 1,18 и 1,23 раза по сравнению с показателями у пациентов без СД. Концентрация ИЛ-6, ФНОα и ИАП-1 была повышена в среднем в 1,7 раза по сравнению с показателями у пациентов без СД (см. табл. 2).

На 12-е сутки ИМ у пациентов без СД отмечено снижение концентрации лептина в 1,4 раза [10,13 (8,43;22,80 нг/мл)], РСБ в 1,17 раза [185,88 (194,23;248,75 мкг/мл)] и СЖК в 3 раза 0,54 (0,41;0,73 мкмоль/л). Содержание резистина и адипонектина было в пределах значений в контрольной группе [8,60 (4,60;10,50 нг/мл)] и 11,45 (8,63;15,00 мкг/мл)] сохранялся дефицит грелина (16,86 (13,12;18,20 нг/мл)).

Выявлена аналогичная закономерность и для провоспалительных и протромботогенных факторов: концентрация ИЛ-6 снизилась в 1,9 раза [7,76 (2,7;12,19 нг/мл)] СРБ — в 2,2 раза [11,87 (5,00;20,47 мг/мл)]; ИАП-1 — в 1,37 раза [62,34 (37,24;102,10 нг/мл)] по сравнению с показателями в 1-е сутки. Исключение со-

Таблица 2. Биохимические показатели в 1-е сутки инфаркта миокарда [Me(Q1;Q3)]

Показатель	Группа контроля (n = 33)	Пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST (n = 200)	
		без СД (n = 171)	в сочетании с СД 2-го типа (n = 29)
Лептин, нг/мл	6,98 (4,5;9,75)	14,34 (9,54;27,67)*	26,29 (20,45;29,31)**
Резистин, нг/мл	7,0 (3,8;9,8)	8,67 (4,60;10,78)	16,66 (9,98;18,22)**
Ретинолсвязывающий белок, мкг/мл	47,5 (20,0;76,7)	216,95 (185,20;246,25)*	299,85 (212,60;278,90)**
Адипонектин, мг/мл	11,35 (7,3;13,5)	11,20 (9,00;15,20)	8,10 (6,50;8,50)**
СЖК, ммоль/л	0,20 (0,10;1,10)	1,63 (1,24;2,00)*	1,91 (1,62;2,05)*
Грелин, нг/мл	55,2 (31,6;90,2)	17,06 (14,80;17,67)*	13,81 (11,21;18,27)**
ИЛ-6, пг/мл	3,90 (2,80;4,10)	14,78 (9,02;21,64)*	25,92 (14,45;38,03)**
СРБ, мг/мл	1,15 (0,86;2,10)	26,41 (14,00;40,80)*	45,00 (15,97;60,00)**
ФНОα, пкг/мл	1,20 (0,90;2,10)	14,00 (12,87;22,86)*	24,80 (21,64;23,50)**
ИАП-1, нг/мл	35,25 (28,30;46,30)	85,80 (37,24;131,00)*	143,70(137,00;183,10)**

Примечание: * — статистически значимые различия с показателями в контрольной группе ($p \leq 0,05$); # — различия показателей в группах.

ставил ФНОα, уровень которого, напротив, повысился на 41% [19,80 (11,84;23,25 нг/мл)].

У больных с манифестацией СД оставались выраженными изменения и на 12-е сутки госпитального периода. Уровень лептина, резистина, РСБ, СЖК был повышен в 1,8, 1,4, 1,3 и 1,6 раза соответственно по сравнению с показателями в группе пациентов без СД. Концентрация адипонектина и грелина была снижена в 1,35 и 1,31 раза по сравнению с пациентами без СД (рис. 1).

Содержание провоспалительных факторов (ИЛ-6 и СРБ) на 12-е сутки заболевания уменьшалось по сравнению с показателями в 1-е сутки в 2,3 и 1,8 раза, но оставалось в 1,4 и в 2,1 раза выше значений в группе пациентов без СД (см. рис. 1). Существенной динамики

ИАП-1 не выявлено. Уровень ФНОα повысился на 32% и превышал значения в группе пациентов без СД в 1,65 раза (см. рис. 1).

С помощью логистического регрессионного анализа выявлены факторы, имеющие наиболее тесную связь с манифестацией СД в течение года после перенесенного ИМ (табл. 3). Несмотря на наличие статистической значимости различий показателей адипокинов — резистина и лептина, а также провоспалительного фактора — СРБ, указанные маркеры не обладали высокой диагностической специфичностью и чувствительностью, что отражает площадь под кривой (AUC), равная 0,6 и соответствующая низкому качеству модели (см. табл. 3).

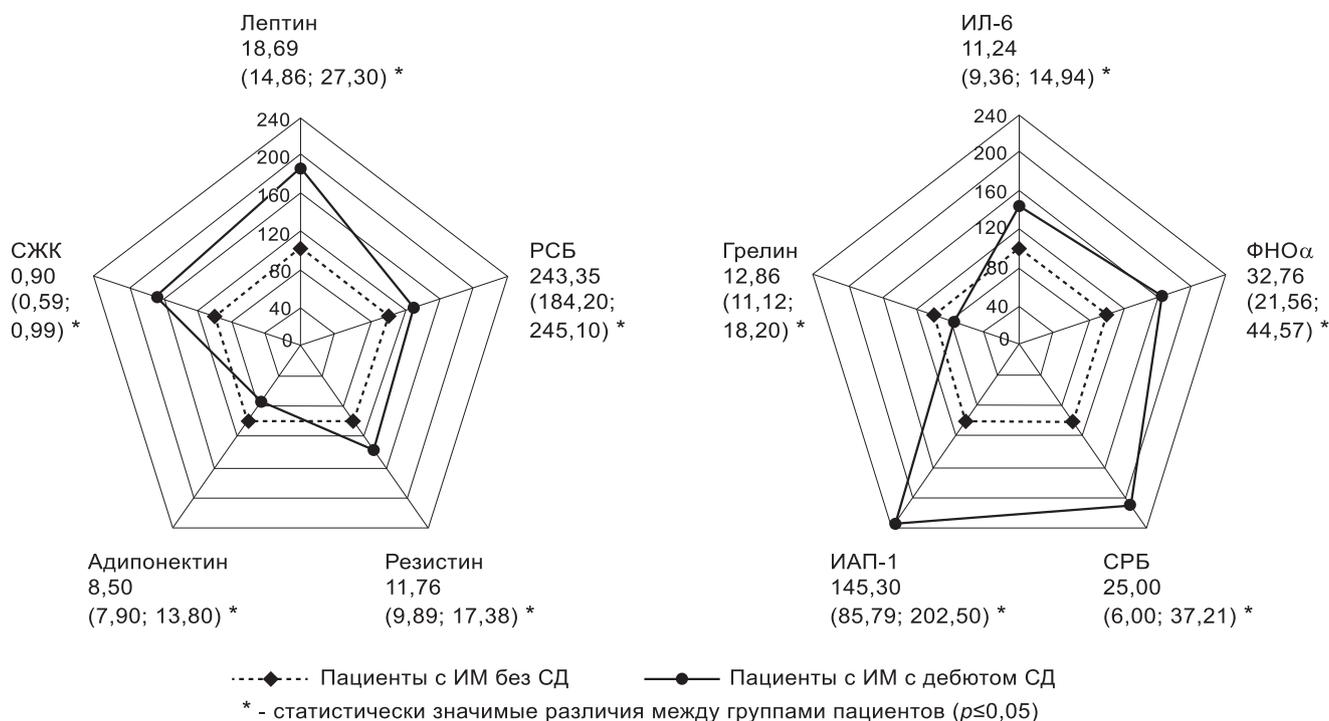


Рис. 1. Адипокины, грелин, СЖК, маркеры воспаления и протромбогенного статуса у пациентов с ИМ и СД, манифестировавшим через год после ИМ на 12-е сутки заболевания (% от показателей у больных без СД).

Таблица 3. ОШ, 95% ДИ и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) при развитии СД через год после перенесенного ИМ (биохимические маркеры)

Показатель	1-е сутки				12-е сутки			
	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	AUC	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	AUC
Лептин, нг/мл	1,02	1,01-1,09	0,25	0,55	1,02	1,01-1,06	0,36	0,54
Резистин, нг/мл	1,06	0,99-1,12	0,12	0,63	1,12	1,00-1,02	0,01	0,78
Адипонектин, мг/мл	0,41	0,39-1,02	0,01	0,84	0,53	0,49-1,44	0,04	0,83
РСБ, мкг/мл	1,61	0,95-1,22	0,03	0,86	1,99	0,93-1,35	0,03	0,89
Грелин, нг/мл	0,19	0,85-2,70	0,03	0,93	0,22	0,93-1,03	0,04	0,94
ИЛ-6, пг/мл	1,35	1,06-4,49	0,02	0,79	1,42	0,35-1,84	0,03	0,78
СЖК, ммоль/л	2,90	1,38-6,11	0,01	0,70	1,82	0,60-5,51	0,29	0,56
СРБ, мг/мл	1,03	0,44-1,53	0,01	0,60	1,01	0,98-3,41	0,59	0,53
ФНО α , пкг/мл	1,54	1,01-1,08	0,03	0,81	1,52	0,67-1,28	0,03	0,76
ИАП-1, нг/мл	1,80	0,10-1,66	0,01	0,87	2,10	1,29-2,88	0,01	0,88

Примечание. *p* — достигнутый уровень значимости при сравнении с показателями в контрольной группе.

По площади под кривой (AUC более 0,75) наиболее чувствительными и специфичными маркерами оказались адипонектин, грелин, РСБ, ФНО α , ИЛ-6 и ИАП-1. Низкий уровень адипонектина в госпитальном периоде ИМ повышал вероятность развития СД в среднем на 50%, уровень грелина — на 78—81% (см. табл. 3). Высокий уровень ФНО α , ИЛ-6, РСБ и ИАП-1 повышал вероятность развития СД в 1,5, 1,4, 1,8 и 2 раза соответственно (см. табл. 3).

С помощью регрессии Кокса рассчитан индивидуальный прогноз риска развития СД в течение 1,7 года после перенесенного ИМ. В качестве переменных в уравнение вошли показатели СЖК, адипонектина и РСБ, оцененные на 12-е сутки, а также ИР, возраст и фракция выброса.

$$h(t) = h_0(t) \cdot \exp(1,571 \cdot \text{СЖК}_{12\text{-сутки}} + (-0,019) \cdot \text{адипонектин}_{12\text{-сутки}} + (-1,686) \cdot \text{ИР} + 0,001 \cdot \text{РСБ}_{12\text{-сутки}} + 0,023 \cdot \text{возраст} + (-0,44) \cdot \text{фракция выброса левого желудочка},$$

где $h(t)$ — кумулятивная функция риска развития СД для конкретного пациента;

$h_0(t)$ — базовый риск, одинаковый для всех пациентов, с течением времени возрастает с 0,098 до 27,02; 1,571, -0,019, -1,686, 0,001, 0,023, -0,44 — коэффициенты $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6$ отражают влияние каждого предиктора на функцию риска: при увеличении значения предиктора X_j на единицу риск наступления события возрастает в $\exp(\beta_j)$ раз; СЖК, адипонектин, РСБ, индекс ИР, возраст, фракция выброса — предикторы $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ соответственно; $\exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2)$ — экспоненциальная функция, показывает вклад имеющихся у данного индивидуума факторов риска.

Применение модели позволяет прогнозировать на основании биохимических данных в госпитальном периоде риск развития СД у конкретного больного с ИМ.

Пациент А., 49 лет, госпитализирован 25.04.10. Диагноз при поступлении: Q-образующий ИМ передней стенки левого желудочка неосложненного течения (I класс по Киллипу). Анамнез отягощен артериальной

гипертензией (АГ), гиперхолестеринемией, стенокардией I функционального класса. Сопутствующих заболеваний не выявлено, фракция выброса (ФВ) 68%. Лабораторные данные на 12-е сутки: СЖК 0,47 ммоль/л (норма до 0,6 ммоль/л), адипонектин 11,2 мг/мл [норма 11,35 (7,3;13,5) мг/мл], РСБ 149,85 нг/мл [норма 47,5 (20,0;76,7) нг/мл]; индекс QUICKI 0,379.

У пациента Б., 59 лет, поступившего 18.03.10 с диагнозом: Q-образующий ИМ передней стенки левого желудочка осложненного течения (III класс по Киллипу) с ФВ 40% на 12-е сутки концентрация СЖК и РСБ была в 2,56 и 1,8 раза выше, чем у пациента А., и составляла 1,1 ммоль/л и 270 нг/мл соответственно. Уровень адипонектина составлял 9,5 мг/мл и был ниже нормы в 1,19 раза; индекс QUICKI 0,287.

Использование формулы позволяет рассчитать для пациентов индивидуальный накопленный риск, который представлен в виде графика (рис. 2). Каждая точка на кривой показывает накопленный риск манифестации СД к рассматриваемому моменту времени. Через год после перенесенного ИМ кумулятивный риск у больного Б. составляет 0,286, что в 5 раз выше, чем у пациента А. Действительно, через год при плановом посещении эндокринолога был верифицирован диагноз СД. У пациента А., напротив, за весь период наблюдения не было выявлено базальной и постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии.

Ранее нами было показано, что в течение года после перенесенного ИМ в 14% случаев дебютирует СД 2-го типа, манифестация которого тесно связана с наличием ИР в госпитальном периоде заболевания [7]. Трансформация ИР в СД, по результатам проведенного исследования, может быть обусловлена целым рядом патологических факторов острого периода заболевания — дислипидемией, адипокиновым дисбалансом, активацией провоспалительного и протромбогенного потенциала. Применение методов математического моделирования позволило рассчитать формулу прогнозирования развития СД. В модель пропорциональных рисков Кокса, кроме ИР, как независимые биохимические предикто-

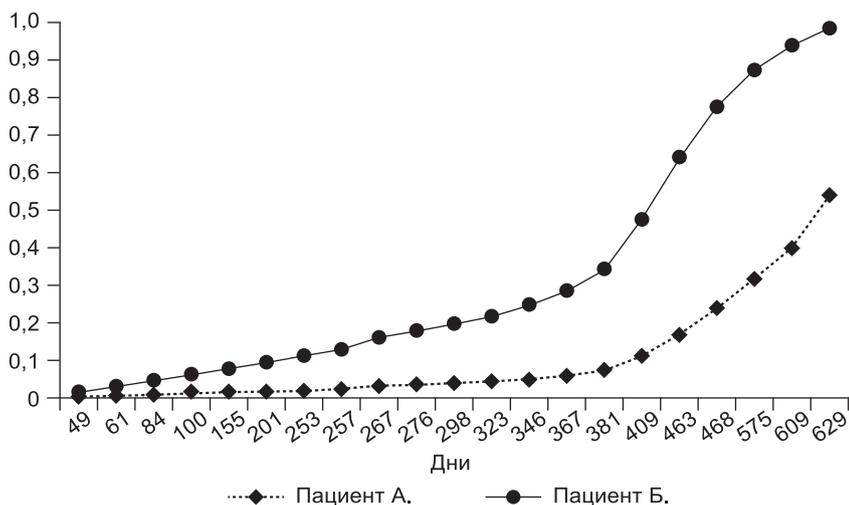


Рис. 2. Индивидуальный накопленный риск развития СД после перенесенного ИМ. Объяснения в тексте.

По оси абсцисс — время наступления неблагоприятного события (СД); по оси ординат — кумулятивный риск.

ры вошли СЖК, адипонектин и РСБ, из клинических показателей — возраст и ФВ левого желудочка, отражающая дисфункцию и постинфарктное ремоделирование кардиомиоцитов.

Как показали результаты проведенного исследования, течение госпитального периода ИМ у пациентов с манифестацией СД сопровождалось наиболее высоким уровнем СЖК в крови (см. табл. 2). По данным С. Nolan и соавт. [8], при физиологических условиях СЖК способны стимулировать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы как через собственные рецепторы (FFAR1/GPR40) на β -клетках, так и посредством промежуточных продуктов обмена (LC-КоА, DAG, PL), которые вовлекаются в сигнальные пути регуляции секреции инсулина. Хронический избыток СЖК, обусловленный, очевидно, индукцией липолиза в адипоцитах и нарушением утилизации СЖК кардиомиоцитами в условиях ишемии миокарда в сочетании с гипергликемией уменьшает биосинтез [9] и секрецию инсулина [10] и индуцирует апоптоз β -клеток [11].

Известно, что патологическая активация продукции СЖК ограничивается адипонектином, который блокирует синтез СЖК, усиливает их окисление, повышает чувствительность тканей к инсулину [12]. По-видимому, снижение концентрации адипонектина в остром периоде ИМ может способствовать реализации липотоксических эффектов СЖК, формированию ИР и манифестации СД в отдаленные сроки заболевания.

Более сильное прогностическое значение, чем адипонектин, имел РСБ, увеличение содержания которого в 1,6—1,99 раза повышало риск развития СД. Высокая диагностическая ценность РСБ обусловлена, на наш взгляд, способностью индуцировать ферменты глюко-неогенеза и как следствие гипергликемию [13]. Кроме того, РСБ уменьшает инсулин-стимулированное поглощение глюкозы миоцитами, угнетает функционирование белка-переносчика глюкозы GLUT-4, ингибирует секрецию инсулина β -клетками [14, 15]. Увеличению экспрессии РСБ может способствовать лептин, концен-

трация которого повышается в 1,8 раза у больных с СД (см. табл. 2). Так, Н. Mattu и Н. Randeva [6] отметили дозозависимый эффект лептина по отношению к стимуляции экспрессии РСБ в адипоцитах [6].

У пациентов с манифестацией СД через год после ИМ прослеживались более выраженные признаки неспецифического воспалительного процесса (повышение концентрации ИЛ-6, ФНО α и СРБ) в остром периоде заболевания. Возрастание концентрации провоспалительных факторов сопровождалось гипергликемией и гиперинсулинемией, повышением уровня СЖК, адипокинов, инициирующих ИР, дефицитом антидиабетогенных факторов — адипонектина и грелина.

В условиях физиологической нормы согласованное взаимодействие между адипокинами индуцирующими и блокирующими развитие ИР, координируется провоспалительными цитокинами, которые также обладают способностью модулировать внутриклеточный сигналинг инсулина [6]. Известно, что провоспалительные факторы способны индуцировать экспрессию мРНК адипокинов в кардиомиоцитах и адипоцитах [6]. В то же время адипокины оказывают активное влияние на синтез ФНО α и ИЛ-6 клетками иммунной системы [5]. По-видимому, в остром периоде ИМ провоспалительные факторы, в избытке экспрессирующиеся в зоне ишемии/некроза миокарда и выделяемые в кровоток, оказывают существенное влияние на нарушение баланса в системе адипокинов с преобладанием адипокинов, снижающих тканевую чувствительность к инсулину и способствующих гипергликемии и манифестации СД в течение года.

Связь между активацией воспаления и тромбоза, лежащего в основе осложнений атеросклероза, в частности острого ИМ, известна давно [16, 17]. В большинстве случаев коронарный тромбоз происходит в результате дестабилизации атеросклеротической бляшки и сопровождается выходом в системный кровоток провоспалительных цитокинов, которые запускают каскад событий, приводящих к широкому распространению воспаления, травмы эндотелия и тромбозу сосудов [18]. В дополнение к инициации воспалительного каскада провоспалительные цитокины активируют генерацию белков, угнетающих систему фибринолиза, в частности ИАП-1 [19]. Нами обнаружено повышение концентрации ИАП-1 в обеих группах, причем у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа через год после ИМ значения этого показателя в госпитальном периоде были более высокими (см. рис. 1). У больных с ИМ выявлено наличие корреляционных зависимостей между концентрацией ИАП-1 и ИЛ-6 ($R = 0,51, p = 0,002$), и ФНО α ($R = 0,47, p = 0,001$), что подтверждает наше предположение о вовлечении в патологический процесс тромбообразования цитокин-ассоциированных механизмов.

Повышение концентрации ИАП-1 может быть также связано с дефицитом грелина (см. табл. 2), концентрация которого была низкой, особенно у пациентов с верифицированным через год СД. Ранее показано, что уровень ИАП-1 отрицательно коррелирует с уровнем грелина у детей с простым типом ожирения [19]. Авторы предполагают, что подавление секреции грелина может быть следствием более высокой резистентности к инсулину, связанной с накоплением висцерального жира и повышением концентрации ИАП-1.

Для грелина было характерно наличие высокой прогностической ценности по отношению к развитию СД как в 1-е, так и на 12-е сутки ИМ. Грелин, как и адипонектин, способствует повышению чувствительности к инсулину посредством активации AMP-киназы и нейтрализации цитотоксических эффектов СЖК и промежуточных продуктов их метаболизма.

Сведения об авторах:

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Барбараш Ольга Леонидовна — д-р мед. наук, проф., директор ин-та; зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровской государственной медицинской академии.

Каретникова Виктория Николаевна — д-р мед. наук, зав. лаб. патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза; проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровской государственной медицинской академии.

Лаборатория исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

Груздева Ольга Викторовна — канд. мед. наук, зав. лабораторией; e-mail: gruzov@cardio.kem.ru

Белик Екатерина Владимировна — мл. науч. сотр. лаборатории.

Учасова Евгения Геннадьевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории.

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Кафедра биохимии и молекулярной биологии

Акбашева Ольга Евгеньевна — д-р мед. наук, проф. кафедры.

Федорова Татьяна Сергеевна — д-р мед. наук, проф. кафедры.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что ИР и СД проявляются не только нарушением углеводного обмена, но и многообразным комплексом взаимообусловленных патологических механизмов, вовлекающихся в развитие ИМ: дислипидемии, атеротромбоза, активации воспаления и дисфункции адипоцитов. Наиболее информативными биохимическими параметрами, ассоциированными с развитием СД через год после перенесенного ИМ, являются адипонектин, РСБ, грелин, ФНО α и ИАП-1. Аккумуляция в периферическом кровотоке провоспалительных и протромбогенных белков, адипокинов, снижающих тканевую чувствительность к инсулину на фоне дефицита антидиабетических адипонектина и грелина в остром периоде заболевания способствует ухудшению функционирования кардиомиоцитов, нарушению сократительной функции миокарда и служит пусковым механизмом клинической трансформации ИР в СД.

ЛИТЕРАТУРА

- Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (16): 1685—95.
- Дедов И.И. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика.* М.: МИА; 2012.
- Каретникова В.Н. *Маркеры неблагоприятного прогноза у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с нарушениями углеводного обмена:* Дис. ... д-ра мед. наук. Кемерово; 2010.
- Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2013; 39: 3035—87.
- Katagiri H., Yamada T., Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: Disturbance of the regulatory system. Consisting of humoral and neuronal signals. *Circ. Res.* 2007; 101: 27—39.
- Mattu H.S., Randeve H.S. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J. Endocrinol.* 2013; 216 (1): 17—36.
- Барбараш О.Л., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Паличева Е.И., Учасова Е.Г., Каретникова В.Н. и др. Манифестация сахарного диабета второго типа как позднее осложнение инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 3 (107): 87—94.
- Nolan C.J., Madiraju M.S.R., Delghingaro-Augusto V., Peyot M.L., Prentki M. Fatty acid signaling in the cell and insulin secretion. *Diabetes.* 2006; 55 (2): 16—23.
- Poitout V., Hagman D., Stein R., Artner I., Robertson RP., Harmon J.S. Regulation of the insulin gene by glucose and fatty acids. *J. Nutr.* 2006; 136: 873—76.
- Prentki M., Joly E., El-Assaad W., Roduit R. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. *Diabetes.* 2002. 51 (3): 405—13.
- El-Assaad W., Buteau J., Peyot M.L., Nolan C., Roduit R., Hardy S. et al. Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death. *Endocrinology.* 2003; 144: 4154—63.
- Tomas E., Tsao T.S., Saha A.K., Murrey H.E., Zhang C.C., Itani S.I. et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (25): 16309—13.
- Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta K., Matsuzawa Y., Pratteley R.E. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1930—5.
- Graham T.E., Yang Q., Bluher M., Hammarstedt A., Ciaraldi T.P., Henry R.R. et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabeticsubjects Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabeticsubjects. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (24): 2552—63.
- Sun L., Qi Q., Zong G., Ye X., Li H., Liu X. et al. Elevated plasma retinol-binding protein 4 is associated with increased risk of type 2 diabetes in middle-aged and elderly chinese adults. *J. Nutr.* 2014; 144 (5): 722—8.
- Hajer G.R., Haeflten T.W., Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (24): 2959—71.
- Feingold K.R., Soued M., Adi S., Staprans I., Shigenaga J., Doerrler W. et al. Tumor necrosis factor-increased hepatic very-low-density lipoprotein production and increased serum triglyceride levels in diabetic rats. *Diabetes.* 1990; 39 (12): 1569—74.
- Frangogiannis N.G. The immune system and cardiac repair. *Pharmacol. Res.* 2008; 58 (2): 88—111.
- Ikezaki A., Hosoda H., Ito K., Iwama S., Miura N., Matsuoka H. et al. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes.* 2002; 51 (12): 3408—11.
- Gruzdeva O., Uchasova E., Belik E., Dyleva Y., Shurygina E., Barbarash O. Lipid, adipokine and ghrelin levels in myocardial infarction patients with insulin resistance. *BMC Cardiovasc. Disorders.* 2014; 14: 7. Available at: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2261-14-7>.

REFERENCES

- Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (16): 1685—95.
- Dedov I.I. *Diabetes Mellitus: Diagnosis, Treatment, Prevention.* Moscow: MIA; 2012. (in Russian)
- Karetnikova V.N. *Markers of Poor Prognosis in Patients with Acute Myocardial Infarction with ST Segment Elevation in Combination with Carbohydrate Metabolism: Diss.* Kemerovo; 2010. (in Russian)
- Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2013; 39: 3035—87.
- Katagiri H., Yamada T., Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: Disturbance of the regulatory system. Consisting of humoral and neuronal signals. *Circ. Res.* 2007; 101: 27—39.
- Mattu H.S., Randeve H.S. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J. Endocrinol.* 2013; 216 (1): 17—36.
- Barbarash O.L., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Palicheva E.I., Uchasova E.G., Karetnikova V.N. et al. Manifestation and other diabetes type as a late complication of myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2014; 3 (107): 87—94. (in Russian)
- Nolan C.J., Madiraju M.S.R., Delghingaro-Augusto V., Peyot M.L., Prentki M. Fatty acid signaling in the cell and insulin secretion. *Diabetes.* 2006; 55 (2): 16—23.
- Poitout V., Hagman D., Stein R., Artner I., Robertson RP., Harmon J.S. Regulation of the insulin gene by glucose and fatty acids. *J. Nutr.* 2006; 136: 873—76.
- Prentki M., Joly E., El-Assaad W., Roduit R. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. *Diabetes.* 2002; 51 (3): 405—13.
- El-Assaad W., Buteau J., Peyot M.L., Nolan C., Roduit R., Hardy S. et al. Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death. *Endocrinology.* 2003; 144: 4154—63.
- Tomas E., Tsao T.S., Saha A.K., Murrey H.E., Zhang C.C., Itani S.I. et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc. Natl Acad. Sci. U S A.* 2002; 99 (25): 16309—13.
- Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta K., Matsuzawa Y., Pratley R.E. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1930—5.
- Graham T.E., Yang Q., Bluher M., Hammarstedt A., Ciaraldi T.P., Henry R.R. et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (24): 2552—63.
- Sun L., Qi Q., Zong G., Ye X., Li H., Liu X. et al. Elevated plasma retinol-binding protein 4 is associated with increased risk of type 2 diabetes in middle-aged and elderly Chinese adults. *J. Nutr.* 2014; 144 (5): 722—8.
- Hajer G.R., Haefliger T.W., Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (24): 2959—71.
- Feingold K.R., Soued M., Adi S., Staprans I., Shigenaga J., Doerrler W. et al. Tumor necrosis factor-increased hepatic very-low-density lipoprotein production and increased serum triglyceride levels in diabetic rats. *Diabetes.* 1990; 39 (12): 1569—74.
- Frangogiannis N.G. The immune system and cardiac repair. *Pharmacol. Res.* 2008; 58 (2): 88—111.
- Ikezaki A., Hosoda H., Ito K., Iwama S., Miura N., Matsuoka H. et al. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes.* 2002; 51 (12): 3408—11.
- Gruzdeva O., Uchasova E., Belik E., Dyleva Y., Shurygina E., Barbarash O. Lipid, adipokine and ghrelin levels in myocardial infarction patients with insulin resistance. *BMC Cardiovasc. Disorders.* 2014; 14: 7. Available at: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2261-14-7>.

Поступила 05.05.14
Received 05.05.14

© РАПОПОРТ С.И., ШУБИНА Н.А.
УДК 616.33-002-078

13-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ¹³C-УРЕАЗНОГО ДЫХАТЕЛЬНОГО ТЕСТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ *HELICOBACTER PYLORI* В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ

С.И. Рапопорт, Н.А. Шубина

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

*¹³C дыхательные тесты (¹³C-УДТ) получили широкое развитие в мировой гастроэнтерологической практике в начале 90-х годов прошлого века. В России ¹³C-УДТ используют с 2000 г. Особенностью применения теста в нашей стране является его крайне ограниченное распространение в клинической практике. При этом заметно отличие результатов ¹³C-УДТ от результатов параллельных методов исследования *Helicobacter pylori*. Получены оригинальные результаты по особенностям распространенности бактерии у носителей.*

Ключевые слова: ¹³C-уреазный дыхательный тест; *Helicobacter pylori*; диспепсия; эрадикация; реинфекция.

13-YEAR PERIOD OF APPLICATION OF THE ¹³C-UREASE BREATH TEST FOR DETERMINING *HELICOBACTER PYLORI* IN RUSSIAN CLINICAL PRACTICE

Rapport S.I., Shubina N.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

*¹³C-urease breath tests have been extensively used in world-wide gastroenterological practice since the 1990s. We have been using them since 2000, but their clinical application in Russia is far from being universal. Moreover, their results are significantly different from those obtained by other methods for determining *H. pylori*. The authors report original data on the peculiarities of occurrence of this pathogen in its carriers.*

Key words: ¹³C-urease breath test; *Helicobacter pylori*; dyspepsia; eradication; *Helicobacter* reinfection.

Изотопы углерода являются доминирующими в медицинской диагностике среди стабильных изотопов, что обусловлено присутствием указанного элемента во всех жизненно важных органических соединениях —

жирах, углеводах, аминокислотах, желчных кислотах, нуклеиновых кислотах, ферментах и различных лекарственных препаратах. Суть дыхательного теста заключается в том, что обследуемый принимает внутрь