

УДК 616.132.2-008.64-08

ВЗАИМОСВЯЗЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА С ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СТАТУСОМ У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Е. В. ТАВЛУЕВА¹, А. П. ЯРКОВСКАЯ², О. Л. БАРБАРАШ¹

¹ *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия*

² *Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Кемеровский кардиологический диспансер», Кемерово, Россия*

Цель. Оценить роль сахарного диабета (СД) 2-го типа в формировании воспалительной реакции у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в зависимости от пола.

Материалы и методы. В исследование включены 223 пациента с ИМпST: 56 (25,1 %) женщин, 167 (74,9 %) мужчин. Средний возраст мужчин составил 57,1 (51; 62) года; женщин – 61,8 (57; 71) года ($p = 0,00$). На 10–14-е сутки госпитализации проведено определение факторов воспаления [интерлейкинов (ИЛ) – 1 α , 6, 8, 10, 12, СРБ, фактора некроза опухоли (ФНО α), sCD40L, натрий-уретического пептида (NT-proBNP), неоптерина], характеризующих субклиническое воспаление.

Результаты. Установлено, что у женщин с ИМпST достоверно чаще регистрировался в анамнезе СД 2-го типа. Оцениваемые маркеры воспаления имеют одинаковую концентрацию у женщин и мужчин в группе пациентов с СД. В то же время в группе больных без СД у женщин уровень ИЛ-12 выше в 1,7 раза по сравнению с мужчинами ($p = 0,00$). Наличие СД у женщин ассоциируется с повышенным уровнем ИЛ-1 α по сравнению с женщинами без СД ($p = 0,04$).

Заключение. Наличие СД ассоциируется у женщин с более высокой активностью воспалительного ответа по сравнению с женщинами без нарушений углеводного обмена. Выявленные особенности воспалительной реакции позволяют предположить, что СД нивелирует гендерные различия в провоспалительном статусе пациентов с ОКС.

Ключевые слова: гендерные различия, сахарный диабет, инфаркт миокарда, факторы воспаления.

THE RELATIONSHIP OF DIABETES WITH PROINFLAMMATORY STATUS IN STEMI FEMALES AND MALES

E. V. TAVLUEVA¹, A. P. YARKOVSKAYA², O. L. BARBARASH¹

¹ *Federal State Budgetary Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under the Siberian Branch of the Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia*

² *Municipal Budgetary Healthcare Institution «Kemerovo Cardiology Dispensary», Kemerovo, Russia*

The purpose. The purpose of our research was to study the role of diabetes mellitus in the inflammatory response of males and females with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and methods. The study enrolled 223 patients with STEMI – 167 (74,9 %) males and 56 (25,1 %) females. The mean male age was 57,1 (51; 62) years and the mean female age was 61,8 (57; 71) years ($p = 0,00$). The inflammatory marks were measured 10–14 days after STEMI (IL – 1 α , 6, 8, 10, 12, CRP, TNF α , sCD40L, NT-proBNP, Neopterin).

Results. The research showed that diabetes mellitus is more often diagnosed in females than males. The females and males with diabetes mellitus had a similar levels of the inflammatory marks (IL – 1 α , 6, 8, 10, 12, CRP, TNF α , sCD40L, NT-proBNP, Neopterin). However, females without diabetes mellitus had a higher level of IL-12 than males without diabetes mellitus ($p = 0,00$). The level of IL-1 α in females with diabetes mellitus was higher than in females without diabetes mellitus ($p = 0,04$).

Conclusion. We assumed that diabetes mellitus in STEMI females was associated with a higher level of the inflammatory response than in females without diabetes mellitus. Diabetes mellitus eliminates gender differences in the inflammatory response.

Key words: gender differences, diabetes mellitus, inflammatory response, myocardial infarction.

Введение

Традиционно считается, что женщины в значительно меньшей степени подвержены коронар-

ному атеросклерозу, чем мужчины [1], а неспецифичная симптоматика ишемической болезни сердца (ИБС) приводит к трудностям в диагностике у женщин сердечно-сосудистых заболеваний.

По мнению ряда авторов, этот факт объясняется эстрогенным фоном женщин [15].

Известно, что эстрогены обладают различной антиоксидантной активностью. Эстрадиол и эстрон могут ингибировать перекисное окисление метилинолата и макросомальных фосфолипидов. Метаболиты эстрадиола и эстрогена ингибируют перекисное окисление липидов и могут восстанавливать α -токоферол из его окисленных форм. Эстрадиол снижает окислительные превращения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у женщин в постменопаузе [6]. Таким образом, эстрогены оказывают действие на процесс вазодилатации, а также противостоят развитию атеросклероза [12].

В последнее время широко обсуждаются воспалительная теория атеросклероза, выдвинутая еще в XIX веке, и роль воспаления в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [2, 13]. Установлено, что в процесс атерогенеза вовлекаются клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, макрофаги, а также большое количество цитокинов и факторов роста, которые усиливают экспрессию адгезивных молекул, стимулируют прокоагулянтную активность эндотелия, нарушают метаболизм липидов, вызывая увеличение содержания окисленных ЛПНП [9, 12] и в конечном итоге способствуют развитию атеросклероза.

Предполагается, что течение атеросклеротического процесса у женщин несколько иное, чем у мужчин. В пользу такого предположения свидетельствуют эпидемиологические данные о более высоком содержании С-реактивного белка (СРБ) при ИБС у женщин, чем у мужчин [3]. Вместе с тем если для мужчин высокий уровень СРБ может выступать в качестве критерия высокого риска развития сердечно-сосудистых событий, то для женщин этот факт оспаривается [15]. В литературе практически отсутствуют данные о связи других факторов воспаления и ИБС с гендерными особенностями пациента.

Нарушения углеводного обмена оказывают существенное влияние на заболеваемость ИМ, течение раннего и отдаленного постинфарктного периодов. Метаболические нарушения при сахарном диабете (СД) формируют комплекс факторов риска (ФР) для сердечно-сосудистой системы. Кроме того, описано синергическое влияние СД и процесса воспаления на формирование, распространение и прогрессирование атеросклероза. В ранее проведенных исследованиях показана взаимосвязь сочетания нарушений углеводного обмена с показателями факторов воспаления [4], однако точные гендерные патогенетические меха-

низмы, связывающие СД и атеросклероз у пациентов с ОКС, все еще недостаточно изучены.

В связи с этим задачей настоящего исследования явилась оценка роли СД 2-го типа в формировании воспалительной реакции у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в зависимости от пола.

Материалы и методы

В течение 2008 г. (с января по декабрь включительно) в МУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» функционировал электронный регистр ОКС с подъемом сегмента ST. Дизайн регистра заключался в использовании модифицированной регистрационной карты третьего Европейского регистра ОКС, проводимого Европейским обществом кардиологов (Euro Heart Survey). За основу протокола регистра, схемы регистрации и регистрационной карты были взяты документы регистра ОКС, проводимого Европейским обществом кардиологов (Euro Heart Survey) [14].

Критериями включения в регистр были следующие: появление симптомов не более чем за 24 часа до госпитализации, ангинозная боль ≥ 20 минут или ее эквиваленты, подъем сегмента ST ≥ 1 мм по крайней мере в двух смежных отведениях электрокардиографии (ЭКГ) или вновь возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса. Не включали в исследование ОКС, возникшие как осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или операции коронарного шунтирования (АКШ). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали одобренную локальным этическим комитетом учреждения форму информированного согласия.

В подысследование по определению воспалительного статуса включено 223 пациента с ОКС – 56 (25,1 %) женщин, 167 (74,9 %) мужчин. Средний возраст мужчин составил 57,1 (51; 62) года; женщин – 61,8 (57; 71) года ($p = 0,00$). Все женщины находились в постменопаузальном периоде. Диагноз СД 2-го типа устанавливали в соответствии с критериями классификации СД (Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2002) и методическими рекомендациями федеральной программы «Сахарный диабет», 2002. На 10–14-е сутки госпитализации проведено определение факторов воспаления [интерлейкинов (ИЛ) – 1 α , 6, 8, 10, 12, СРБ, фактора некроза опухоли (ФНО α), sCD40L, натрийуретического пептида (NT-proBNP), неоптерина], характеризующих субклиническое воспаление. Концентрацию оценивали иммуноферментным методом с помощью реактивов фирм

BIOSOURCE (Бельгия) и BIOMERICA (Австрия). Выбор сроков оценки биомаркеров определили исходя из того, что первые пять суток от развития ОКС являются периодом массивного острого воспалительного ответа с избыточной выработкой всех острофазовых показателей. К десятым суткам от развития ОКС остаются лишь «следовые потенциалы» воспаления, которые могут определять дальнейшее течение атеросклероза.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов			
Показатель	Женщины, n = 56	Мужчины, n = 167	P
Возраст, лет	61,8 (57; 71)	57,1 (51; 62)	0,00
ФВ, %	51,7 (46,5; 57)	49,6 (46; 55)	0,13
Артериальная гипертензия, n (%)	54 (96,4)	136 (81,4)	0,03
Передний ИМ, n (%)	13 (23,2)	50 (29,9)	0,52
ПИКС, n (%)	7 (12,5)	28 (16,7)	0,60
СД, n (%)	19 (33,9)	12 (7,8)	0,00
Сердечная недостаточность, Killip	1,3 (1; 4)	1,15 (1; 4)	0,36
Креатинин, ммоль/л	113,7 (76; 123)	110,8 (86; 131)	0,68

Примечание. ФВ – фракция выброса левого желудочка, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS 10.0.5 for Windows фирмы SPSS Inc (США). Количественные признаки представлены в виде медианы с межквартильным интервалом. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна –

Уитни или метода Колмогорова – Смирнова. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05. Количественные признаки представлены в виде медианы с межквартильным интервалом.

Результаты

При анализе результатов установлено, что у женщин достоверно чаще регистрировался в анамнезе СД 2-го типа. Так, в настоящем подысследовании на долю больных с СД 2-го типа среди пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST приходится 33,9 % (19 пациентов) женщин и только 7,8 % (12 пациентов) мужчин, p = 0,00.

Далее проведен анализ уровня СРБ у женщин и мужчин с ИМ в зависимости от наличия СД 2-го типа. Было установлено, что женщины и мужчины с СД имеют равную концентрацию СРБ в крови: у женщин (n=19) – 11,52 (4,72; 18) мг/л, у мужчин (n = 12) – 14,34 (6,81; 19,10) мг/л, (p = 0,33). У пациентов без СД уровень СРБ также достоверно не различался: у женщин (n = 37) – 13,59 (8,47; 20,70) мг/л, у мужчин (n = 155) – 14,58 (5,84; 19,50) мг/л, (p = 0,97). Очевидно, что наличие СД не ассоциируется с достоверным повышением данного маркера ни у женщин, ни у мужчин с ИМпST.

При анализе концентрации цитокинов у пациентов с наличием СД и без него выяснилось, что женщины с СД характеризовались достоверно более высоким уровнем ИЛ-1α по сравнению с женщинами без СД (табл. 2). У мужчин с СД наблюдалась лишь тенденция к более высокому уровню ИЛ-12 по сравнению с группой мужчин без СД.

Таблица 2

Концентрация маркеров воспаления у пациентов с ИМпST на 10–14-й день заболевания, в зависимости от наличия СД, Me (25 %, 75 %)

Маркеры воспаления, пг/мл	Женщины		Мужчины		P
	1 – с СД, n = 19 (33,9 %)	2 – без СД, n = 37 (66,1 %)	3 – с СД, n = 12 (7,2 %)	4 – без СД, n = 155 (92,8 %)	
ИЛ-8	3,35 (1,71; 5,09)	4,50 (1,83; 6,04)	4,87 (3,23; 6,50)	4,87 (3,23; 6,50)	> 0,05
ИЛ-6	5,36 (1,29; 6,10)	5,67 (1,43; 6,57)	8,32 (0,73; 10,83)	4,75 (0,19; 5,59)	> 0,05
ИЛ-12	110,17 (100,80; 119,55)	155,34 (112,30; 202,81)	141,07 (95,63; 189,20)	90,45 (59,21; 111,03)	₂₋₄ = 0,00*
ИЛ-1α	1,16 (1,06; 1,35)	0,91 (0,66; 1,14)	1,13 (0,69; 1,68)	1,18 (0,78; 1,47)	₁₋₂ = 0,04*
ФНОα	8,63 (5,75; 8,90)	11,22 (7,98; 14,63)	15,10 (12,13; 16,72)	9,88 (7,19; 11,26)	> 0,05
ИЛ-10	1,85 (1,18; 2,71)	2,07 (1,06; 2,95)	2,54 (1,06; 3,89)	2,14 (1,13; 2,71)	> 0,05

* p < 0,05.

При анализе концентрации неоптерина у женщин и мужчин в зависимости от наличия СД достоверных различий выявлено не было. Уровень неоптерина у женщин с СД составил 8,47 (6,07; 9,95) нмоль/л, у мужчин с СД – 11,84 (7,20; 19,25) нмоль/л, $p = 0,08$; в группе пациентов без СД: 10,44 (8,18; 15,74) и 8,94 (6,71; 11,20) нмоль/л соответственно, $p = 0,07$.

При сравнении концентрации sCD40L у пациентов с СД 2-го типа гендерных различий также выявлено не было. Уровень sCD40L у женщин с СД составил 6,51 (3,77; 9,43) нг/мл, у мужчин с СД – 7,35 (2,50; 12,86) нг/мл, $p = 0,91$. При анализе sCD40L у женщин и мужчин без СД показатель составил 6,08 (2,15; 8,20) и 6,28 (2,24; 8,75) нг/мл соответственно, $p = 0,76$.

При анализе уровня NT-proBNP у пациентов в зависимости от наличия СД гендерных различий выявлено не было. Концентрация NT-proBNP у женщин с СД составила 73,02 (23,87; 124,10) фмоль/мл, у мужчин – 67,85 (31,76; 88,99) фмоль/мл, $p = 0,66$. У пациентов без СД уровень NT-proBNP составил соответственно: 57,63 (31,44; 69,16) и 73,24 (24,20; 102) фмоль/мл, $p = 0,67$.

Обсуждение

Одним из наиболее сильных предикторов сердечно-сосудистой смертности у женщин как в пременопаузальном, так и в постменопаузальном периодах является СД [1]. Доказано, что инсулинорезистентность вызывает усиление неблагоприятного действия таких ФР, как повышенное артериальное давление, повышение уровня триглицеридов, снижение уровня липопротеидов высокой плотности и абдоминальное ожирение. Кроме того, при наличии трех и более данных ФР можно говорить о метаболическом синдроме, а некоторые его критерии связаны с полом. По данным Фрамингемского исследования [6], наличие СД увеличивало риск сердечно-сосудистых событий у женщин в три раза, мужчин – в два раза, а повышение уровня тощакового сахара приводило к увеличению риска ИБС только у женщин. Имеются данные о том, что у женщин с СД риск развития ИБС возрастает в четыре раза, тогда как у мужчин – лишь в два раза. При этом протективное для сердечно-сосудистой системы действие женских половых гормонов не проявляется в отношении течения СД у женщин в менопаузе. Гипергликемия ведет к гликозилированию белков, активирующих свободнорадикальные процессы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, что является одним из триггерных факторов, вызывающих развитие и прогрессирование атеро-

склероза [7]. Риск наступления сердечно-сосудистой смерти среди женщин с СД в три раза больше по сравнению с женщинами без СД. Причина этого различия неизвестна.

По результатам различных исследований повышение уровня NT-proBNP ассоциируется с пожилым возрастом, женским полом, гипертонией, СД, наличием хронической сердечной недостаточности и нарушением функций почек [5]. К. К. Ray и соавторы [11] у пациентов с ОКС выявили связь концентрации неоптерина с возрастом, наличием СД и артериальной гипертензией. Кроме того, найдено, что СРБ является маркером сердечно-сосудистого риска и играет существенную роль в атерогенезе, инактивируя оксид азота, аналогичное действие на окись азота оказывает и гипергликемия. Отмечена корреляция СРБ, ИЛ-6 с гипергликемией, инсулинорезистентностью и частотой СД [3].

Провоспалительные свойства CD40L обусловлены способностью увеличивать синтез молекул клеточной адгезии, усиливать экспрессию тканевого фактора, а также матриксных металлопротеиназ, ведущих к нестабильности атеросклеротической бляшки. sCD40L увеличивает образование тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов, являющихся одним из связующих звеньев между процессами воспаления и тромбообразования в развитии ОКС. Кроме того, было продемонстрировано наличие повышенного уровня CD40L и ИЛ-6 у больных с СД в сравнении со здоровыми лицами, а также выявлена ассоциация указанных маркеров с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [10].

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют утверждать, что оцениваемые на 10–14-е сутки ИМпСТ маркеры воспаления (ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО α , СРБ, неоптерин, sCD40L, NT-proBNP) имеют одинаковую концентрацию у женщин и мужчин в группе пациентов с СД, что демонстрирует равный уровень субклинического воспаления у женщин и мужчин в данной группе. В то же время в группе без СД у женщин и мужчин существуют различия в провоспалительном статусе. Так, у женщин без СД уровень ИЛ-12 выше в 1,7 раза по сравнению с мужчинами без СД ($p = 0,00$). Проведенный анализ также показал, что наличие СД у женщин ассоциируется с повышенным уровнем ИЛ-1 α по сравнению с женщинами без СД, $p = 0,04$. У мужчин подобных закономерностей выявлено не было. Этот факт соответствует известным ранее данным о том, что у женщин и мужчин с ИБС различия в воспалительной реакции исчезают при наличии СД [15].

Таким образом, наличие СД ассоциируется у женщин с более высокой активностью воспалительного ответа по сравнению с женщинами без нарушений углеводного обмена. Выявленная особенность воспалительной реакции у женщин и мужчин позволяет предположить, что СД нивелирует гендерные различия в провоспалительном статусе пациентов с ОКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сердце женщины / Н. А. Барбараш [и др.]. Кемерово: Кузбассвузиздат, 2009. С. 62–83.
2. *Торшин И. Ю., Громова О. А.* Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 2: Роль молекулярных генов в системе гемостаза и формировании атеросклероза // Трудный пациент. 2008. № 4. P. 3–15.
3. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S. Verma [et al.] // Circulation. 2002. Vol. 106. P. 913–919.
4. An evidence-based algorithm for the use of B-type natriuretic testing in acute coronary syndromes / P. A. McCullough [et al.] // Rev. Cardiovasc. Med. 2010. Vol. 11, № 2. P. 51–65.
5. B-type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker / N. Teodorovich [et al.] // Med. Assoc. J. 2008. Vol. 10, № 2. P. 152–153.
6. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women / L. Mosca [et al.] // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 672–693.

7. *Fornoni A., Raji L.* Metabolic syndrome and endothelial dysfunction // Current Atherosclerosis Reports. 2005. Vol. 7. P. 88–95.
8. *Hansson G. K.* Inflammation, atherosclerosis, & coronary artery disease // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 1685–1695.
9. Inflammation and Carotid Artery – Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS) / M. Schillinger [et al.] // Circulation. 2005. Vol. 111. P. 2203–2209.
10. *Lim H. S., Blann A. D., Lip G. Y.* Soluble CD40 Ligand, Soluble P-Selectin, Interleukin-6, and Tissue Factor in Diabetes Mellitus // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 2524–2528.
11. Long-term prognostic value of neopterin. A novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome / K. Ray [et al.] // Circulation. 2007. Vol. 115. P. 3071–3078.
12. Multimarker approach predicts adverse cardiovascular events in women evaluated for suspected ischemia: results from the national heart, lung, and blood institute-sponsored women’s ischemia syndrome evaluation / B. A. Christopher [et al.] // Clin. Cardiol. 2009. Vol. 32, № 5. P. 244–250.
13. Proinflammatory cytokine levels in patient with depressed left ventricular ejection fraction / G. Torre-Amione [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 1996. Vol. 27, № 5. P. 1201–1206.
14. *Steg F. G., Ross A. M.* Increased all-cause mortality at 2-year follow-up after PCI with drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute coronary syndrome: the GRACE Registry // J. Am. Col. Cardiol. 2008. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/570169> (дата обращения: 13.01.2014).
15. *Wenger N. K., Collins P.* Women’s and heart disease. N.Y.: Taylor and francis, 2005. 640 p.

Статья поступила 11.12.2012

Ответственный автор за переписку:

доктор медицинских наук
Тавлуева Евгения Валерьевна,
ведущий научный сотрудник
лаборатории патофизиологии
ФГБУ «НИИ КИССЗ» СО РАМН

Адрес для переписки:

Тавлуева Е. В., 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел. +7(3842) 64-45-93
E-mail: tavlev@cardio.kem.ru

Corresponding author:

Dr. Med. Sci.
Evgenia V. Tavluева,
leading research associate
of pathophysiology laboratory
of FSBI RI for CICVD, SB RAMS

Correspondence address:

E. V. Tavluева, 6, Sosnoviy blvd.,
Kemerovo, 650002
Tel. +7 (3842) 64-45-93
E-mail: tavlev@cardio.kem.ru