

ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Ю.Р. Ефременко, Е.Ф. Королева, К.Н. Конторщикова,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Ефременко Юлия Рудольфовна – e-mail: Julia_lisina@mail.ru

Лабораторная диагностика располагает широким спектром аналитических методов определения предикторов нарушений углеводного, липидного обмена, а также высокоспецифичных маркеров последующих атеросклеротических изменений. В исследовании выявлены наиболее значимые индикаторы начала заболевания (неэтерифицированные жирные кислоты и свободный холестерин) и его осложнений (матриксные металлопротеиназы-9).

Ключевые слова: метаболический синдром, липидный обмен, матриксные металлопротеиназы.

Laboratory diagnosis has a wide range of analytical methods to determine the predictors of carbohydrate and lipid metabolism, as well as highly specific markers of subsequent atherosclerotic changes. The study identified the most important indicators early stage of disease (non esterified free fatty acids and free cholesterol) and its complications (matrix metalloproteinase-9).

Key words: metabolic syndrome, lipid metabolism, matrix metalloproteinases.

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее распространенных патологий в современном мире. Неуклонно растущие масштабы данного симптомо-комплекса, тяжесть диабетических и сосудистых осложнений, поражение людей все более молодого возраста определяет актуальность изучения МС [1, 2]. Возможность остановить или замедлить прогрессирование патологических изменений обуславливает необходимость ранней диагностики заболевания до проявления клинических признаков. Нарушению липидного и углеводного обмена при МС сопутствует дисбаланс про- и антиоксидантных систем организма, приводящий к развитию окислительного стресса, рассматриваемый как одна из стадий атерогенеза. Наибольшую опасность для развития сердечно-сосудистых осложнений представляет разрыв атеромы. Для оценки устойчивости фиброзной бляшки необходимо контролировать активность матриксных металлопротеиназ, которые могут выступать в качестве маркеров атеросклеротических событий [3].

В связи с этим **целью работы** явилось исследование новых маркеров метаболического синдрома и его осложнений (неэтерифицированные жирные кислоты, свободный холестерин и матриксные металлопротеиназы).

Материалы и методы

В анализируемую группу включены 136 человек в возрасте от 50 до 70 лет. Больные с МС проходили плановое лечение в 4-м (кардиологическом) отделении Клинической городской больницы № 5 и в центре озонотерапии. Диагноз ставился на основании наличия абдоминального ожирения (отношение окружности талии к окружности бедер – ОТ/ОБ = $1,08 \pm 0,27$), артериальной гипертензии, повышенного значения глюкозы натощак и нарушений липидного обмена.

Нормальные значения исследуемых показателей были установлены в контрольной группе, которую составили 30 практически здоровых человек, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой и группой сравнения. Критерием включения в данную группу служило отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения, острых воспалительных

процессов и употребления алкоголя не только на момент взятия анализа, но и в течение предшествовавших 10 дней.

Все обследованные лица подписали информированное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом Нижегородской государственной медицинской академии.

В плазме крови исследовали уровни триглицеридов (ТГ), неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК), общего холестерина (о-ХС), свободного холестерина (с-ХС), фосфолипидов (ФЛ) с использованием тест-систем DiaSys (Германия) на биохимических анализаторах Clima MC-15 (Испания) и Conelab 20i (Финляндия). Количество инсулина измеряли (тест-система DRG (Германия) на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN (Австрия)) для расчета НОМА-индекса (homeostasis model assessment) с целью выявления инсулинорезистентности тканей [4, 5]. Концентрация матриксных металлопротеиназ (ММР-9) оценивали иммуноферментным методом с помощью стандартного набора Quantikine (R&D Systems, США). Кроме того, определяли уровень продуктов окислительной модификации белков как одного из компонентов окислительного стресса [6].

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ статистического анализа R 2.11.0 и Biostat. Результаты выражали в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – среднее квадратичное отклонение. Для оценки взаимосвязей между исследуемыми параметрами проводился корреляционный анализ с применением коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Одним из наиболее важных звеньев в патогенезе МС является инсулинорезистентность (ИР). Нечувствительность периферических тканей к инсулину приводит к запуску ряда патологических механизмов, приводящих к осложнению общей клинической картины. Поэтому важна своевременная оценка данного нарушения с целью дальнейшего мониторинга и коррекции. Для оценки ИР использовали расчетный

коэффициент НОМА, учитывающий концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови. Этот коэффициент представляет наибольшую диагностическую ценность и получил широкое практическое применение в настоящее время.

НОМА (ммоль/л) = (Глюкоза, ммоль/л Инсулин, мкЕд/мл): 22,5* (*22,5 – расчетный коэффициент, используемый для выражения данного индекса в ммоль/л.)

Расчет НОМА-индекса выявил увеличение данного показателя почти в 2 раза у 80% обследованных больных ($5,08 \pm 2,08$ ммоль/л), что является предиктором риска развития сосудистых и диабетических осложнений.

Неотъемлемой составляющей МС является нарушение липидного обмена. Известно, что определение ТГ входит в стандартную схему диагностики данного состояния. Однако в ходе нашего исследования высокие значения ТГ в плазме крови были выявлены только у 44,3% обследованных лиц. Среднее значение ТГ в данной группе больных также достоверно превышало значения контрольной группы на 162,5% (таблица). Таким образом, можно сделать вывод, что наличие гипертриглицеридемии не является обязательной составляющей МС. В свою очередь, содержание ТГ в пределах референсных значений не служит доказательством отсутствия данного синдрома или риска его развития.

ТАБЛИЦА.

Показатели липидного обмена при метаболическом синдроме ($M \pm \sigma$)

Показатель	Метаболический синдром	Контрольная группа
Триглицериды, ммоль/л	$1,89 \pm 1,14^*$	$0,72 \pm 0,38$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,99 \pm 1,80^*$	$3,73 \pm 0,92$
Свободный холестерин, % от общего холестерина	$41,11 \pm 9,80^*$	$25,38 \pm 4,71$
Фосфолипиды, ммоль/л	$2,10 \pm 0,49^*$	$2,65 \pm 0,60$
Фосфолипиды/общий холестерин	$0,47 \pm 0,16^*$	$0,76 \pm 0,33$
Неэтерифицированные жирные кислоты	$0,76 \pm 0,16^*$	$0,35 \pm 0,21$

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,01$).

У обследованных лиц с МС уровень общего ХС находился в референсном диапазоне (таблица). Важно подчеркнуть, что повышенные значения общего ХС были отмечены в 41,5% случаев и, соответственно, наряду с ТГ не дают значимой диагностической информации и не исключают лиц с нормальным содержанием ХС из группы риска. Однако данный показатель является стандартным при обследовании больных с данной патологией.

Анализ уровня свободной (неэтерифицированной) формы холестерина выявил повышение данного показателя в 78,3% случаев на 73,8% относительно контрольной группы. Обращает внимание, что у 46,2% больных с МС с нормальным уровнем общего холестерина имело место повышенное содержание свободного холестерина. Это позволяет сделать вывод о том, что определение общего холестерина не отражает нарушения липидтранспортной системы, а нормальное значение данного показателя не исключает нарушения холестеринового метаболизма у данной категории больных (таблица).

Выявленная ранее ИР возможно является следствием висцерального ожирения у пациентов. Адипоциты висцерального жира характеризуются высокой чувствительностью β -адренорецепторов и низким содержанием инсулиновых

рецепторов. Это определяет высокую липолитическую активность и низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина. За счет интенсивного периферического липолиза повышается продукция НЭЖК. В нашем исследовании уровень НЭЖК при МС оказался повышен в 100% случаев и почти в 2 раза превышал нормальные значения. Таким образом, полученные данные позволяют предложить использование НЭЖК в качестве универсального диагностического критерия наличия МС.

При оценке уровня ФЛ у обследованных лиц с МС отмечено нормальное их содержание, входящее в диапазон рекомендуемых значений ($1,61 - 3,89$ ммоль/л). Однако относительно контрольной группы уровень ФЛ был достоверно снижен на 20,8%. Для повышения информативности данного показателя был использован расчетный коэффициент ФЛ/о-ХС. Это позволило выявить достоверное снижение данного параметра в 1,6 раз у 89,6% больных с МС (таблица). При этом у 23,6% человек снижение коэффициента связано с низким уровнем ФЛ на фоне нормального содержания общего ХС, у 34,0% человек – высокого содержания общего ХС на фоне нормального уровня ФЛ, у 5,7% человек низкий уровень ФЛ/о-ХС связан с измененными значениями обоих параметров. Интересным представляется, что у 26,4% обследованных лиц при нормальном уровне ХС и ФЛ в плазме крови отмечено патологическое значение данного коэффициента. Таким образом, расчет отношения ФЛ к общему ХС дополнительно позволяет обратить внимание на пациентов, не входящих в группу риска развития сосудистых осложнений, основываясь на результатах стандартного лабораторного обследования.

Исследование процесса окислительной модификации белков (ОМБ) выявило достоверное увеличение продуктов ОМБ как нейтрального, так и основного характера. Наибольшее увеличение карбонильных производных наблюдалось при длинах волн 430 нм и 530 нм на 45,1 и 58,3%, соответственно. Зарегистрированное повышение уровней продуктов нейтрального характера в среднем превышало нормальные значения на 29,1%. Таким образом, повышение продуктов ОМБ подтверждает значимый вклад свободнорадикального окисления в патологическую картину МС и его осложнений.

При расчете корреляционных связей в контрольной группе отмечена обратная взаимосвязь между ТГ и основными продуктами окислительной модификации белков ($r = -0,408$, $p = 0,025$), что обусловлено конкуренцией за субстрат в условиях нормальной работы антиоксидантной системы. В группе больных с МС корреляционные связи между ТГ и продуктами ОМБ изменили характер – корреляция стала прямой ($r = 0,262$, $p = 0,035$), что вполне согласуется с патологическими изменениями, сопровождающими развитие и прогрессирование данного симптомокомплекса.

Интенсификация свободнорадикальных процессов приводит к накоплению продуктов ОМБ и окисленных липопротеинов низкой плотности. Последние распознаются макрофагами как антигены и подвергаются эндоцитозу, инициируя иммунный ответ в интима сосудов. Дальнейшая деятельность макрофагов в субэндотелиальном пространстве приводит к стимуляции цитокинов и высвобождению матриксных металлопротеиназ (ММР).

ММР – большая группа протеолитических ферментов, физиологическая функция которых – ремоделирование тканей,

ангиогенез и формирование костной системы. Все ферменты синтезируются в виде неактивных предшественников, активируются при участии системы «активатор плазминогена/плазмин». Активность регулируется тканевыми ингибиторами ММР (TIMP), цитокинами, различными факторами роста и активными формами кислорода [7]. Для нашей работы наибольший интерес представляет ММР-9 (желатинолаза В). Основная функция данного фермента – разрушение белков межклеточного матрикса (эластин, фибриллин, декорин, коллагены IV, V, XI и XVI типов). При окислительном стрессе активация макрофагов и образование пенистых клеток приводит к сверхсинтезу ММР. Повышенная активность ММР-9 нарушает гомеостаз экстрацеллюлярного матрикса, что на данной стадии атерогенеза является маркером наличия атеросклеротической бляшки (АСБ) и ее нестабильности. Согласно данным F. L. Li-Saw-Hee et al. (2000) и J. Sundstrom et al. (2004), максимальная активность ММР обнаруживается в самой уязвимой области АСБ, приводящей к разрыву. Таким образом, устойчивость фиброзной бляшки зависит от активности ММР-9.

Анализ плазмы крови больных с МС показал повышение активности ММР-9 в 78,6% случаев более чем в 3 раза. Учитывая, что одним из важнейших регуляторов синтеза ММР являются активные формы кислорода, можно сделать вывод о том, что отмеченная ранее интенсификация свободнорадикальных процессов вносит существенный вклад в работу данных протеолитических ферментов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у большей части обследованных лиц на фоне метаболического синдрома и окислительного стресса повышен риск атеросклеротических изменений. В связи с этим ситуация требует динамического наблюдения за степенью атерогенеза с целью предотвращения развития тромбозов.

Заключение

Ранняя диагностика метаболического синдрома представляет исключительное значение для оказания своевременной медицинской помощи и коррекции образа жизни. Согласно проведенному исследованию самым значимым маркером

первичных нарушений является повышение уровня неэтерифицированных жирных кислот. Биохимический метод определения НЭЖК обладает высокой воспроизводимостью, чувствительностью, экономически оправдан и может быть рекомендован для лабораторий любого уровня. В связи с этим анализ уровня НЭЖК должен быть включен в алгоритмы обследования при проведении диспансеризации, особое внимание необходимо уделить лицам из групп риска. Вместе с тем, мониторинг уже выявленного заболевания имеет не меньшее значение. Определение матриксных металлопротеиназ позволяет контролировать сосудистые изменения, приводящие к формированию атеросклеротической бляшки.



ЛИТЕРАТУРА

1. Grundy S.M. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. № 92 (2). P. 399-404.
2. Mancia G. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. P. 1105-1187.
3. Flamant M., Placier S., Dubroca C., et al. Role of matrix metalloproteinase in early hypertensive vascular remodeling. *Hypertension.* 2007. Vol. 50. P. 212-218.
4. Метаболический синдром. /под ред. Г.Е. Ройтберг. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.
5. Barr E.L.M., Cameron A.J., Balkau B. et al. HOMA insulin sensitivity index and the risk of all-cause mortality and cardiovascular disease events. *Diabetologia* DOI 10.1007. //s00125-009-1588-0.
6. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов Г.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопросы медицинской химии.* 1995. Т. 41. № 1. С. 24-26.
7. Rajagopalan S., Meng X.P., Ramasamy S. et al. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular for atherosclerotic plaque stability. *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 98. P. 2572-2579.
8. Li-Saw-Hee F.L., Edmunds E., Blann A.D., et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension. Relationship to left ventricular mass and antihypertensive therapy. *Int J Cardiol.* 2000. Vol. 75. P. 43-47.
9. Sundstrom J., Evans J.C., Benjamin E.J., et al. Relations if plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: Framingham heart study. *EHJ.* 2004. Vol. 25. P. 1509-1516.