

Диагностическая оценка функциональной активности сосудистого эндотелия при метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца

В.А. Невзорова¹, О.В. Настредин^{1*}, О.Г. Помогалова², Е.С. Потапова¹

¹Владивостокский государственный медицинский университет; ²Городская клиническая больница № 1. Владивосток, Россия

Diagnostic assessment of endothelial function in metabolic syndrome and coronary heart disease

V.A. Nevzorova¹, O.V. Nastradin^{1*}, O.G. Pomogalova², E.S. Potapova¹

¹Vladivostok State Medical University; ²City Clinical Hospital No. 1. Vladivostok, Russia

Цель. Изучить состояние сосудистого эндотелия, его релаксирующего и констрикторного резерва, маркеров воспаления и адипокинов у мужчин с метаболическим синдромом (МС) и различными формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Проанализированы материалы наблюдения 236 пациентов мужского пола, средний возраст $56,5 \pm 2,07$ лет. Оценивалось содержание метаболитов оксида азота (NOⁿ), эндотелина-1 (ЭТ-1), С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, а также состояние цитокиновой системы по уровню интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α в сыворотке крови и адипокинов – лептина и адипонектина.

Результаты. Установлено нарушение функции сосудистого эндотелия, которое проявляется снижением содержания метаболитов NOⁿ при МС и повышением концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови при ИБС. Содержание СРБ в сыворотке крови повышено уже при МС и наиболее возрастает при крупноочаговом инфаркте миокарда (ИМ). Тогда как концентрация про- и противовоспалительных цитокинов при ИМ характеризуется снижением содержания ФНО- α , ИЛ-10 и повышением ИЛ-6. Концентрация лептина повышена при МС и при МС + ИМ. Тогда как адипонектин снижается при развитии ИМ независимо от наличия или отсутствия МС.

Заключение. МС в сочетании с ИБС характеризуются формированием эндотелиальной дисфункции. Воспалительная активность сыворотки крови в виде повышения СРБ регистрируется при наличии МС и наиболее выражена при крупноочаговом ИМ. Содержание адипокинов в сыворотке крови зависит от наличия или отсутствия МС и характеризуется повышением концентрации лептина на стадии фактора риска и при развитии крупноочагового ИМ на фоне МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, цитокины, адипокины.

Aim. To study the endothelial status, endothelial relaxation and constriction reserve, inflammation markers, and adipokines in men with metabolic syndrome (MS) and various forms of coronary heart disease (CHD).

Material and methods. In total, 236 male patients (mean age $56,5 \pm 2,07$ years) were followed up. Serum levels of NO metabolites (NOⁿ), endothelin-1 (ET-1), and C-reactive protein (CRP) were measured, as well as the levels of cytokine system components (interleukin (IL) 6 and 10), tumor necrosis factor (TNF) alpha, and adipokines (leptin and adiponectin).

Results. Endothelial dysfunction was manifested in reduced levels of NO metabolites in MS and additional increase of serum ET-1 concentration in CHD. Serum CRP levels were increased in MS and CHD, being maximal in patients with Q-wave myocardial infarction (MI). In MI patients, the levels of TNF-alpha and IL-10 were decreased, while IL-6 concentration was elevated. Leptin concentration was increased in participants with MS only, or the combination of MI and MS. Adiponectin levels were decreased in MI patients, regardless of MS presence or absence.

Conclusion. The combination of MS and CHD was characterised by endothelial dysfunction. Serum inflammatory activity (increased CRP levels) was elevated in MS and was maximal in Q-wave MI. Serum levels of adipokines

© Коллектив авторов, 2011

Тел.: (4232) 317458

e-mail: vitaminum@mail.primorye.ru

[¹Лупанов В.П. (*коллектив авторов) — в.н.с. отдела проблем атеросклероза, ²Максименко А.В. — рук. лаборатории биохимической инженерии].

were dependent on MS presence or absence, with increased leptin concentration both at the risk factor stage and the Q-wave MI stage.

Key words: Metabolic syndrome, coronary heart disease, endothelial dysfunction, cytokines, adipokines.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать среди причин смертности во всем мире и не имеют тенденции к снижению в России [1]. В РФ пока не удается стабилизировать неблагоприятную тенденцию роста смертности от инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта (МИ) [2].

Значительно возрос интерес к изучению связи метаболических нарушений и ожирения (Ож) с ростом ССЗ и наиболее тяжелого их проявления — ИМ.

В настоящее время сформировалось четкое представление о связи метаболического синдрома (МС) с ССЗ, поскольку сочетание метаболических и гормональных нарушений, объединенных рамками МС, резко ускоряет развитие и прогрессирование ССЗ [3].

Существует и другая тенденция. Благодаря реализации государственной программы по профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости в Финляндии за 30 лет смертность от ССЗ снизилась на 80 %. В первую очередь, эта программа была направлена на своевременное выявление и коррекцию факторов риска (ФР) [4].

Можно предположить, что одним из объединяющих патогенетических моментов ишемической болезни сердца (ИБС) и МС является формирование сосудистой дисфункции, возникновение и прогрессирование которой в конечном итоге приводит к атеротромботической ситуации [5,6].

Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) может являться недостаточный синтез эндогенного вазодилататора оксида азота (NO) и повышенная продукция вазоконстриктора эндотелина-1 (ЭТ-1) [7,8].

NO служит важным фактором в поддержании гомеостаза сосудистой клетки, регулируя не только сосудистый тонус, но и межклеточную адгезию, агрегацию тромбоцитов, что является важным при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [8]. В то же время данные о состоянии NO-продуцирующей функции сосудистого эндотелия и содержания ЭТ-1 в сыворотке крови при МС неоднозначны, малочисленны, требуют дальнейших исследований.

Обсуждается вопрос о пусковом механизме функционального дисбаланса состояния сосудистого эндотелия при коронарной патологии. Таким триггером может быть системная воспалительная реакция, к маркерам которой относятся провоспалительные и противовоспалительные цитокины — медиаторы межклеточных коммуникаций на местном и системном уровнях. К настоящему времени не сложилось четкого представ-

ления о состоянии баланса цитокинов при МС и ИБС [2, 9].

Ож напрямую ассоциируется с ИБС, являясь независимым ФР ССЗ. Инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ) и другие метаболические нарушения, связанные с Ож, наблюдаются при определенном характере распределения жира в организме [10]. Представление о том, что жировая ткань выполняет эндокринные функции, привело к быстрому развитию адипобиологии [11]. Изучение патофизиологии основных адипокинов — лептина и адипонектина является основой ряда исследований, стартовавших в последнее десятилетие. Связь уровня лептина и адипонектина с риском ИБС, ИМ, артериальной гипертензии (АГ), прогрессированием МС делает их чрезвычайно актуальными [12,13].

Цель — оценить состояние сосудистого эндотелия, а именно его релаксирующего и констрикторного резервов, маркеров воспаления и адипокинов у пациентов с МС и различными формами ИБС.

Материал и методы

В основу исследования положены материалы наблюдения над 236 пациентами мужского пола (средний возраст $56,5 \pm 2,07$ лет), находившимися на стационарном лечении в инфарктном и кардиологическом отделениях ГКБ № 1.

Согласно Российским рекомендациям ВНОК: были выделены 3 группы (гр.) обследованных.

I — гр. (n=42) с проявлениями МС в различной комбинации. МС устанавливали согласно критериям Международной федерации диабета 2005 [12]. Согласно шкале SCORE, риск возникновения ССЗ в выбранной гр. составил 2 %.

Во II гр. (n=62) вошли больные ИБС со стабильной стенокардией напряжения I-II функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов.

III гр. (n=132) составили пациенты с крупноочаговым ИМ, госпитализированные в течение первых 24 ч от начала заболевания.

Внутри II и III гр. пациенты были разделены на подгруппы: лица с признаками МС (n=32 и n=68, соответственно) и без него (n=30 и n=64, соответственно).

В контрольную гр. (ГК) вошли 20 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу без ССЗ и ФР ИБС.

Для анализа NO — продуцирующей функции эндотелия использовали суммарный уровень его метаболитов NO_x⁻ в сыворотке крови (фирма “Biogenesis”, Великобритания). Уровень ЭТ-1 в плазме крови определяли методом ИФА (ELISA System, Великобритания).

Для исследования состояния цитокиновой системы были определены уровни интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-6, ИЛ-10, а также фактор некроза опухоли α (ФНО- α) в сыворотке крови методом ИФА (“R&D diagnostics Inc.”, США).

Определялось содержание адипокинов – лептина и адипонектина в сыворотке крови методом ИФА. Уровень СРБ в сыворотке крови определяли методом латекс-агглютинации (фирма SpectroMed S.R.L., Молдова). Исходно забор крови проводили в первый час поступления больных до начала терапии и в динамике на 21 сут.

В условиях малого объема выборки был осуществлен байесовский анализ данных с использованием программного продукта WinBUGS v 1.4 (MRC, Cambridge, UK, 2001г.). Учитывая отсутствие априорных данных о законах распределения исследуемых случайных величин, при реализации байесовского подхода использовались “неинформативные” априорные распределения. Результаты анализа представлены средними значениями (m), процентилями уровней 2,5 и 97,5 апостериорных распределений средних, являющихся границами 95 % байесовского доверительного интервала (ДИ). Несомненным преимуществом использования байесовских ДИ является возможность их прямой вероятностной интерпретации, что позволяет строить выводы о различии (однородности) интересующих параметров, их числовом значении, не прибегая к использованию критериев проверки статистических гипотез. Однако подобные выводы в условиях 95 % байесовских ДИ возможно осуществлять только для случая эквивалентного “классической” схеме проверки гипотез для уровня значимости $\alpha=0,05$.

Результаты и обсуждение

С целью оценки вазодилаторного и вазоконстрикторного ресурса сосудистого русла были определены содержание метаболитов NO_2^- и ЭТ-1 в сыворотке крови у лиц с МС и у больных ИБС + МС. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Среднее содержание метаболитов NO_2^- в сыворотке крови у лиц I гр. статистически значимо ниже, чем в ГК ($p<0,05$).

Снижение NO-продуцирующей функции эндотелия при отсутствии клинически обозначенной нозологии в присутствии только установленной комбинации ФР, свидетельствует о раннем формировании процессов ЭД при МС.

Усугубление NO-дефицита в циркулирующей крови происходит при стабильном течении ИБС (таблица 1). В среднем по гр. у пациентов без МС содержание метаболитов NO_2^- снизилось на 30 %, статистически значимо отличаясь от ГК и I гр. При сочетании ИБС + МС концентрация NO_2^- снижается еще более заметно ($p<0,05$) по отношению к I гр. и пациентам с ИБС без МС).

При крупноочаговом ИМ наступает более значимое истощение вазодилаторного резерва в виде снижения содержания метаболитов NO_2^- в сыворотке крови без и в комбинации с признаками МС, статистически значимо отличаясь от ГК, I, II гр. обследованных и между собой ($p<0,05$).

В отличие от способности эндотелия к синтезу вазодилаторов, его вазоконстрикторная активность имела противоположную направленность и характеризовалась повышением содержания

в сыворотке крови ЭТ-1 при стабильном течении ИБС с более заметным ростом при ИБС + МС, статистически значимо отличаясь как от I гр., так и между собой ($p<0,05$). У пациентов с МС и без ИБС концентрация ЭТ-1 не отличалась от ГК.

Наиболее высокая активность вазоконстрикторов установлена при крупноочаговом ИМ, более значимое повышение отмечено в сочетании с МС, статистически значимо превышая значения в ГК ($p<0,05$). При этом значимого различия в подгруппах пациентов с крупноочаговым ИМ в зависимости от наличия или отсутствия МС не установлено ($p>0,05$) (таблица 1).

Итак, согласно полученным результатам наиболее уязвимым звеном в формировании ДЭ при МС и ИБС можно считать его способность к синтезу NO. Вероятно, вазоконстрикторная активность эндотелия истощается на более поздних этапах развития ИБС, и при сосудистых катастрофах может усиливать ишемию миокарда прямым и опосредованным образом, повышая потребность миокарда в кислороде, вызывая повышенную рецепторную активность, усиливая процессы клеточной гибели миоцитов [8,14].

Помимо обозначенных традиционных ФР развития ИБС: АГ, дислипидемия (ДЛП), СД, определенный вклад в развитие сосудистых катастроф могут вносить воспаление и окислительный стресс (ОС) [3,15]. Суммарным показателем, напрямую связанным с определением долгосрочного прогноза острых коронарных событий, является СРБ [3].

Содержание СРБ при МС и при стабильной стенокардии как без МС, так и в сочетании с ним статистически значимо выше, чем в ГК ($p<0,05$) (таблица 2). Наиболее высокие показатели содержания СРБ установлены при крупноочаговом ИМ, когда его содержание в сыворотке крови превысило ГК почти в 3 раза как в гр. с проявлениями МС, так и без него, не различаясь между собой ($p>0,05$).

Через 3 нед. от начала ИМ концентрация СРБ в сыворотке крови заметно снизилась в обеих гр., но превышала значения в ГК. Обращает внимание, что в этот период заметна разница между содержанием СРБ у пациентов с МС, когда его концентрация оказалась достоверно выше по сравнению с гр. пациентов с ИМ без МС ($p<0,05$) (таблица 2).

Учитывая накопленный опыт, касающийся оценки долгосрочного прогноза после перенесенных острых коронарных событий в зависимости от исходной концентрации СРБ, можно сделать вывод о его ухудшении в гр. с крупноочаговым ИМ в комбинации с МС [8].

К настоящему времени установлены определенные взаимоотношения между активностью цитокинового каскада и развитием ОКС [15,17]. С другой стороны МС рассматривается как модель вялотекущего воспаления, при которой возможен избыточный синтез воспалительных цитокинов

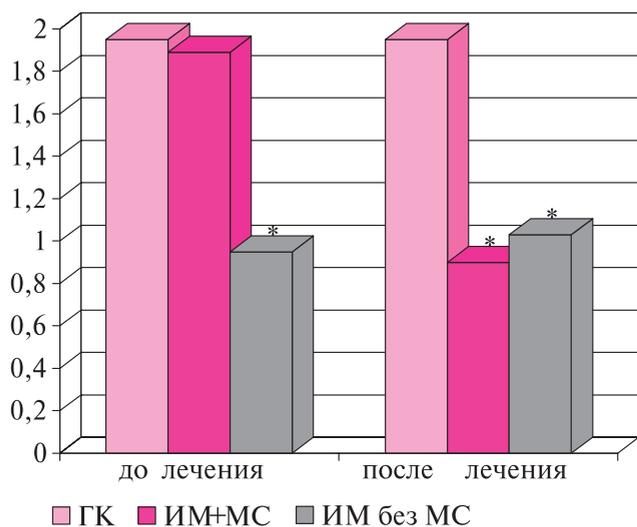


Рис. 1 Содержание ФНО-α в сыворотке крови (пг/мл).

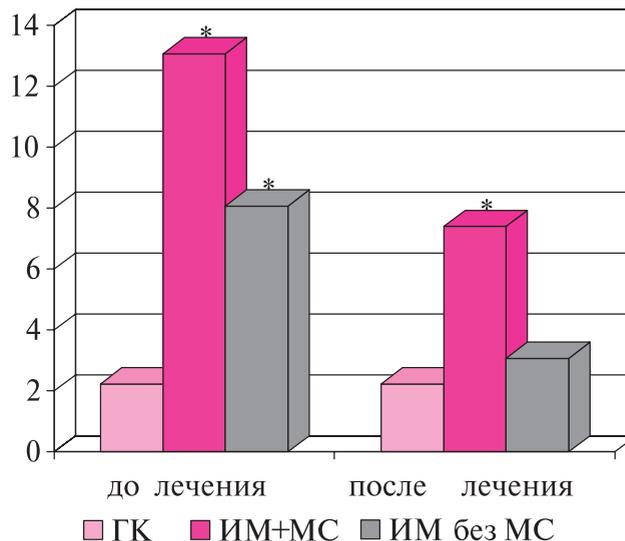


Рис. 2 Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови.

и дефицит противовоспалительного потенциала плазмы крови [17].

Проанализировано содержание ФНО-α, ИЛ-10 и ИЛ-6 при крупноочаговом ИМ в динамике. Результаты исследования ФНО-α представлены на рисунке 1.

В ГК ФНО-α составила 1,95 пк/мл, ДИ 1,59-2,30 пг/мл. В отличие от предполагаемого избыточного содержания ФНО-α в плазме крови, в настоящем исследовании установлено его снижение – 1,89 пг/мл, ДИ 0,98-2,82 пг/мл и 0,95 пк/мл, ДИ 0,75-1,14 пг/мл, соответственно, в сочетании с МС и без него, статистически значимо отличаясь от ГК только в гр. без МС. Полученное снижение ФНО-α сохранялось и через 3 нед. наблюдения как в гр. с МС, так и без него – 0,90 пг/мл, ДИ 0,51-1,34 пг/мл и 1,03 пг/мл, ДИ 0,66-1,40 пг/мл, соответственно, значимо отличаясь в обеих гр. больных по сравнению с ГК ($p < 0,05$).

Установленный дефицит ФНО-α в плазме крови не исключает его высокое содержание в эндотелиальной выстилке инфаркт-связанной артерии и некротизированном миокарде [9]. Для более полной оценки состояния этого звена цитокинового каскада необходимо также изучение взаимодействия ФНО-α с его рецепторами [11].

В то время как наличие МС может обеспечивать компенсаторный синтез ФНО-α в висцеральных адипоцитах, чем и объясняется его более высокое содержание в плазме в период манифестации ОКС по сравнению с 2 подгруппой пациентов.

Содержание ИЛ-6 при крупноочаговом ИМ характеризовалось более ожидаемой динамикой (рисунок 2). В острый период крупноочагового ИМ его концентрация в плазме крови достоверно увеличивалась в обеих гр. с более высокими показателями у пациентов с проявлениями МС – 8,07 пг/мл, ДИ 6,70-9,42 пг/мл и 13,07 пг/мл, ДИ 11,66-14,68 пг/мл, соответственно.

К выписке концентрация ИЛ-6 достигала контрольных значений – 2,23 пг/мл, ДИ 1,51-2,94 пг/мл, только при отсутствии МС, оставаясь повышенной при его наличии – 3,07 пг/мл, ДИ 2,40-3,72 пг/мл и 7,40 пг/мл, ДИ 6,23-8,64 пг/мл, соответственно.

Вероятно, такие значимые различия в содержании провоспалительных цитокинов в сыворотке крови связаны с более высокой тканевой специфичностью ФНО-α по сравнению с ИЛ-6. Можно предположить, что ИЛ-6 и СРБ с одной стороны формируют воспалительный потенциал плазмы крови, с другой – поддерживают актив-

Таблица 1

Содержание метаболитов NO и ЭТ-1 в сыворотке крови

Группы	Средний показатель						
	NOп-, мкмоль/л			ЭТ-1, пкг/мл			
	m	2,5 %	97,5 %	m	2,5 %	97,5 %	
ГК	24,87	23,38	26,36	12,20	9,94	14,4	
I гр.	20,97*	19,33	22,6	15,14	12,55	17,7	
II гр.	Без МС (n=30)	18,12*	17,0	19,24	18,809*	17,011	20,599
	+ МС (n=32)	16,58*	15,36	17,85	24,979*	22,4	27,558
III гр.	Без МС (n=64)	13,99*	12,69	15,32	30,908*	26,921	34,895
	+ МС (n=68)	11,65*	10,84	12,48	29,33*	24,52	32,85

Примечание: * – достоверно ($p < 0,05$) различающиеся показатели между ГК и исследуемыми гр.

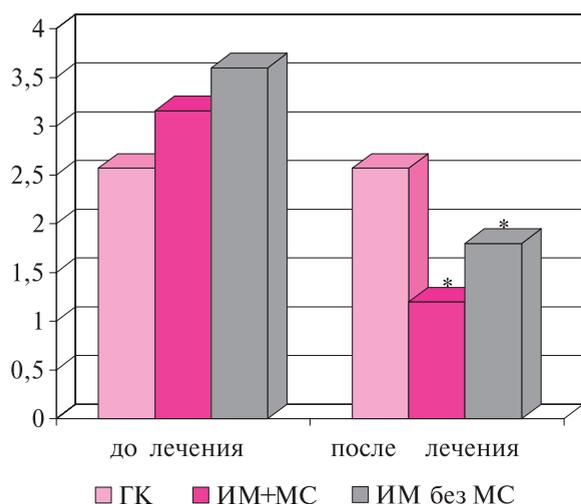


Рис. 3 Содержание ИЛ-10 в сыворотке крови (пг/мл).

ность противовоспалительного цитокинового каскада.

Однако, содержание ИЛ-10 в сыворотке крови в острый период крупноочагового ИМ – 3,16 пг/мл, ДИ 2,35-3,96 пг/мл и 3,6 пг/мл, ДИ 2,49-4,79 пг/мл, соответственно, при наличии МС и без него, не отличалось от ГК – 2,57 пг/мл, с ДИ 1,77-3,42 пг/мл. К 3 нед. наблюдения его концентрация даже достоверно снижалась – 1,2 пг/мл, ДИ 0,65-1,95 пг/мл и 1,8 пг/мл, ДИ 1,33-2,36 пг/мл, соответственно, при наличии МС и без него, причем более статистически значимо при сочетании крупноочагового ИМ и МС (рисунок 3).

Таким образом, развитие сосудистых катастроф при ЭД, моделью которой можно считать развитие крупноочагового ИМ, происходит не только при высокой активности воспалительного процесса, усугубляющей или являющейся пусковыми механизмами развития нестабильности атеросклеротической бляшки, но и при явном дефиците противовоспалительных факторов.

Лептин – гормон, синтез которого во многом зависит от состояния висцеральной жировой ткани, в настоящее время рассматривается как маркер сердечно-сосудистого риска (ССР). Повышение его содержания напрямую коррелирует со степенью Ож, возрастом, содержанием бактериальных липополисахаридов и количеством экзогенных жиров [2,12]. Появились сообщения о непосредственном участии лептина в поражении сосудистой стенки, в частности в формировании кальциноза артерий в опытах *in vivo* [15].

Средний уровень лептина в ГК составил 1,85 нг/мл, ДИ 1,58-2,15 нг/мл (рисунок 4). При крупноочаговом ИМ содержание лептина в сыворотке крови зависит от наличия у пациентов проявлений МС.

В I подгруппе пациентов (при ИМ + МС) содержание лептина выше – 3,40 нг/мл, ДИ 3,12-

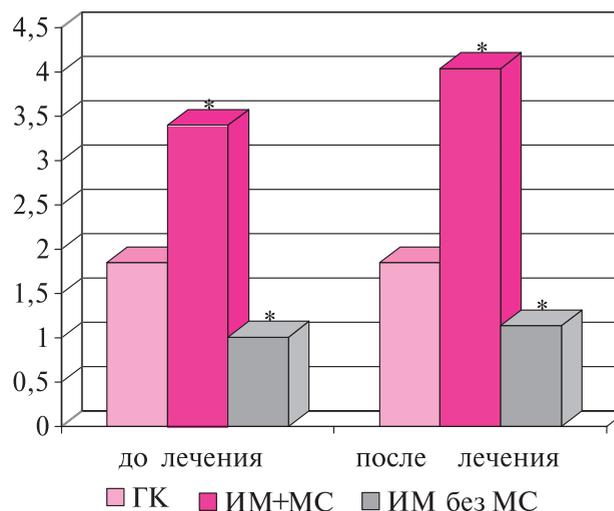


Рис. 4 Содержание лептина в сыворотке крови (нг/мл).

3,72 нг/мл ($p < 0,05$), чем в ГК в острый период ИМ и повышается еще более заметно через 3 нед. лечения – 4,04 нг/мл, ДИ 3,67-4,38 нг/мл ($p < 0,05$). Тогда как при отсутствии проявлений МС содержание лептина снижается в острый период ИМ – 1,01 нг/мл, ДИ 0,94-1,07 нг/мл ($p < 0,05$) и остается практически на том же уровне через 3 нед. – 1,14 нг/мл, ДИ 1,06-1,26 нг/мл ($p < 0,05$).

Такое разнонаправленное содержание гормона в сыворотке крови может быть объяснено его непосредственным участием в повреждении сосудистой стенки при остром коронарном событии. Соответственно при МС исходное высокое содержание гормона обеспечивает сохранение его повышенной концентрации в сыворотке крови.

Есть исследования, в которых повышение уровня лептина совпадает с ростом СРБ [8, 16]. Такая прямая корреляционная зависимость выявлена только в гр. ИМ + МС. Отмечена умеренная прямая корреляция уровня СРБ и лептина в начале лечения ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Избыток СРБ может усугублять гиперлептемию и проявления лептинорезистентности у лиц с висцеральным Ож [17].

В отличие от лептина изменение кардиопротективного гормона адипонектина в обеих подгруппах пациентов ИМ сходно и характеризуется снижением в острый период ИМ – 6,62 мкг/мл, ДИ 6,04-7,19 мкг/мл и 8,20 мкг/мл, ДИ 7,21-9,18 мкг/мл, соответственно, с МС и без него, достоверно отличаясь от ГК ($p < 0,05$).

Через 3 нед. наблюдения концентрация адипонектина остается практически без динамики по сравнению с исходными показателями – 5,78 мкг/мл, ДИ 5,36-6,19 мкг/мл и 8,53 мкг/мл, ДИ 7,58-9,49 мкг/мл, соответственно, с МС и без него, достоверно отличаясь от ГК ($p < 0,05$). Однако к этому времени возникает статистически значимый дефицит гормона в гр. пациентов с проявлениями МС в сравнении со 2 подгруппой.

Зарегистрирована интересная взаимосвязь: обратная корреляционная связь между уровнем лептина и адипонектина у лиц с ИМ на фоне МС ($r=-0,84$, $p<0,05$). Иными словами, при развитии ОКС у лиц с МС происходит рост синтеза лептина и дефицит кардиопротективного гормона адипонектина [12].

Таким образом, ИМ характеризуется повышением содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 как в первые 48 ч заболевания, так и к концу лечения. Наличие МС способствует большему росту величины ИЛ-6 и отрицательно влияет на динамику снижения показателя на фоне терапии.

Рост уровня СРБ идет параллельно росту уровня ИЛ-6. Значимой разницы в увеличении выработки СРБ при ИМ на фоне МС и без МС не обнаружено. Наличие МС определяет не столько степень возрастания величины СРБ, сколько препятствует нормализации показателя к окончанию лечения.

Процессы некроза и апоптоза при ИМ сопровождаются дефицитом ФНО- α . Наличие МС способствует приближению уровня этого показателя к ГК в первые часы ИМ. Низкое количество ФНО- α в сыворотке крови не означает аналогичный дефицит в тканях и свидетельствует лишь о снижении системного эффекта.

Развитие ИМ сопровождается снижением количества лептина ниже контрольного уровня у лиц, не страдающих висцеральным ожирением. Но у пациентов с МС величина лептина в сыворотке крови остается высокой исходно и на фоне лечения. Наличие значимых корреляционных взаимосвязей между показателями лептина и адипонектина, лептина и СРБ при ИМ на фоне МС указывает на необходимость патогенетического подхода к базисной терапии ИМ, протекающего на отягощенном фоне.

Таким образом, наличие МС характеризуется развитием сосудистой ЭД, которая, прежде всего, проявляется дефицитом синтеза NO. Прогрессирование сосудистых изменений при ИБС характеризуется еще более выраженным падением синтеза NO и накоплением в крови ЭТ-1. Установлена обратная корреляционная зависимость между NO $^-$ в плазме крови и накоплением ЭТ-1 при ИБС ($r=-$

$0,94$; $p<0,001$). Прогрессирование ЭД характеризуется накоплением воспалительного потенциала плазмы крови, о котором свидетельствует повышение содержания СРБ и ИЛ-6. Существует обратная корреляционная связь между снижением содержания NO плазмы и увеличением СРБ и ИЛ-6. В то время как между ЭТ-1 и СРБ ($r=+0,91$; $p<0,001$), а также ЭТ-1 и ИЛ-6 ($r=+0,88$; $p<0,001$) связь прямая.

Снижение ФНО- α в плазме крови может свидетельствовать о более высокой тканевой специфичности этого цитокина. Существует прямая корреляционная зависимость между снижением NO $^-$ и дефицитом ФНО- α ($r=+0,70$; $p<0,05$), что может отражать более высокую степень развития ЭД при крупноочаговом ИМ.

Установлено участие лептина и адипонектина в процессах формирования ЭД при крупноочаговом ИМ. При этом существует прямая корреляционная зависимость СРБ и повышения уровня лептина в острый период ИМ ($r=+0,87$; $p<0,001$).

Выводы

МС и ИБС характеризуются формированием ЭД, которая проявляется прогрессирующим снижением содержания метаболитов NO $^-$ и увеличением ЭТ-1 в сыворотке крови. Дефицит NO $^-$ появляется уже на стадии ФР, тогда как избыточный синтез ЭТ-1 происходит только при клинически обозначенной форме поражения коронарных артерий.

Воспалительная активность сыворотки крови в виде повышения содержания СРБ регистрируется при наличии МС и наиболее возрастает при развитии крупноочагового ИМ. Тогда как концентрация про- и противовоспалительных цитокинов при ИМ характеризуется снижением содержания ФНО- α , ИЛ-10 и повышением ИЛ-6. Наличие МС в большей степени влияет на сохранение воспалительного потенциала плазмы через 3 нед. от возникновения ИМ, чем на изменение этих показателей в острый период ИМ.

Содержание адипокинов в сыворотке крови зависит от наличия или отсутствия МС и характе-

Таблица 2

Содержание СРБ в сыворотке крови

Группы	Средний показатель		СРБ (мг/л)
	m	2,5 %	97,5 %
ГК	4,75	4,06	5,82
I гр.	6,9*	5,8	7,9
II гр.	Без МС (n=30)	8,6*	7,9
	+ МС (n=32)	10,0*	9,2
III гр.	Без МС (n=64)	11,37*	10,19
	+ МС (n=68)	12,47*	11,58

Примечание: * – достоверно ($p<0,05$) различающиеся показатели между ГК и исследуемыми гр.

ризуется повышением концентрации лептина на стадии ФР и при развитии крупноочагового ИМ на фоне МС. При отсутствии МС происходит снижение концентрации лептина в сыворотке крови, которое сохраняется и через 3 нед. от начала

заболевания. Адипонектин снижается при развитии ИМ независимо от наличия или отсутствия МС с более заметным дефицитом через 3 нед. от начала у пациентов с крупноочаговым ИМ + МС.

Литература

1. Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Хадышьян Г.Г. Немедикаментозные методы коррекции системного воспаления при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Сердце* 2005; 5(23): 268-72.
2. Бернштейн Л.М. Эндокринная функция жировой ткани. *Природа* 2005; 3: 40-51.
3. Богова О.Т., Чукаева И.И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз. *РКЖ* 2003; 4(42): 95-7.
4. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты (обзор). *Кардиология* 2001;2: 50-8.
5. Константинов В.О., Сайфулина Я.Р. Метаболический синдром – болезнь или случайный набор риск-факторов. *Артер гиперт* 2007; 13(3): 195-6.
6. Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии. *Сердце* 2005; Т. 4, № 5(23): 236-42.
7. Мамедов М.Н. Как предотвратить риск развития ишемической болезни сердца и сахарного диабета? М.: Пагри 2006; 50 с.
8. Buettner HJ, Mueller C, Gick M, et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1694-701.
9. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007; 28: 850-6.
10. Franks PW, Olsson T. Metabolic syndrome and early death: getting to the heart of the problem. *Hypertension* 2007; 49: 10-2.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Executive summary. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
12. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304.
13. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J* 2000; 12(14): 1685-96.
14. Tikhonoff V, Casiglia E. Metabolic syndrome: nothing more than constellation? *Eur Heart J* 2007; 28: 780-1.
15. Votruba SB, Jensen MD. Regional fat deposition as a factor in FFA metabolism. *Ann Rev Nutr* 2007; 27: 149-63.
16. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J* 2007; 28: 857-64.
17. Weghuber D, Zaknun D, Nasel C, et al. Early cerebrovascular disease in a 2-year-old with extreme obesity and complete metabolic syndrome due to feeding of excessively high amounts of energy. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 37-41.

Поступила 12/11-2009