

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ВИСЦЕРАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ ПРОГНОЗ ИНФАРКТА МИОКАРДА

**Груздева О.В.¹, Акбашева О.Е.², Матвеева В.Г.¹, Дылева Ю.А.¹,
Паличева Е.И.^{1,3}, Каретникова В.Н.^{1,3}, Бородкина Д.А.³, Коков А.Н.¹,
Федорова Т.С.², Барбараш О.Л.^{1,3}**

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Томск, Россия

³ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ,
г. Кемерово, Россия

Резюме. Инфаркт миокарда у больных с ожирением может вести к неконтролируемому повышению провоспалительных цитокинов и неблагоприятному течению заболевания. Целью работы было исследование ключевых воспалительных факторов и развития осложнений в отдаленные сроки после инфаркта миокарда у пациентов с висцеральным ожирением. Обследовано 94 мужчин с диагнозом инфаркт миокарда. Висцеральное ожирение диагностировалось с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (LightspeedVCT 64, General Electric, США). На 1-е и 12-е сутки госпитализации в сыворотке крови больных определялись концентрации интерлейкинов (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 и IL-12) и С-реактивного белка. В течение года фиксировали неблагоприятные кардиоваскулярные события. Выявление наиболее информативных показателей выполняли методом пошагового логистического регрессионного анализа. У пациентов с инфарктом миокарда выявлен дисбаланс цитокинового профиля: увеличение провоспалительных маркеров (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, CRP) и снижение IL-10, более выраженного при висцеральном ожирении. Среди изучаемых маркеров наиболее тесная связь с висцеральным ожирением характерна для концентрации IL-6 и CRP. В течение года неблагоприятные кардиоваскулярные события чаще встречались у пациентов с висцеральным ожирением. В постинфарктный период риск развития осложнений был связан с высокой концентрацией IL-6, IL-12 и дефицитом IL-10. Таким образом, развитие неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений через год после перенесенного инфаркта миокарда характерно для больных с висцеральным ожирением и сопровождается активацией провоспалительных цитокинов и дефицитом IL-10.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ожирение, воспаление, цитокины

Адрес для переписки:

Груздева Ольга Викторовна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
Тел.: 8 (3842) 64-05-53.
E-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Address for correspondence:

Gruzdeva Olga V.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular
Diseases
650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy Blvrd, 6.
Phone: 7 (3842) 64-05-53.
E-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Груздева, О.Е. Акбашева, В.Г. Матвеева, Ю.А. Дылева,
Е.И. Паличева, В.Н. Каретникова, Д.А. Бородкина,
А.Н. Коков, Т.С. Федорова, О.Л. Барбараш, «Цитокиновый
профиль при висцеральном ожирении и неблагоприятный
кардиоваскулярный прогноз инфаркта миокарда» //
Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 3. С. 211-220.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-211-220

© Груздева О.В. и соавт., 2015

For citation:

O.V. Gruzdeva, O.E. Akbasheva, V.G. Matveeva, Yu.A. Dyleva,
E.I. Palicheva, V.N. Karetnikova, D.A. Borodkina, A.N. Kokov,
T.S. Fedorova, O.L. Barbarash, "Cytokine profile in visceral obesity
and adverse cardiovascular prognosis of myocardial infarction",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2015, Vol. 17, no. 3, pp. 211-220.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-211-220

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-211-220>

CYTOKINE PROFILE IN VISCERAL OBESITY AND ADVERSE CARDIOVASCULAR PROGNOSIS OF MYOCARDIAL INFARCTION

Gruzdeva O.V.^a, Akbasheva O.E.^b, Matveeva V.G.^a, Dyleva Yu.A.^a, Palicheva E.I.^{a,c}, Karetnikova V.N.^{a,c}, Borodkina D.A.^c, Kokov A.N.^a, Fedorova T.S.^b, Barbarash O.L.^{a,c}

^a Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

^b Siberian State Medical University, Russian Ministry of Health and Social Care, Tomsk, Russian Federation

^c Kemerovo State Medical Academy, Russian Ministry of Health Care, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Presence of myocardial infarction in patients with obesity can lead to an uncontrolled increase in proinflammatory cytokines and unfavorable course of the pathological process. Objective: to study the relationship of key inflammatory factors and the development of complications at different terms after myocardial infarction in patients with visceral obesity. The study involved 94 men with myocardial infarction. Visceral obesity was diagnosed by multi-slice computed tomography (LightspeedVCT 64, General Electric, USA). On the 1st and 12th day of hospitalization, we determined serum concentrations of interleukins (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12), and C-reactive protein. Adverse cardiovascular events were documented during the next year. The most informative indicators were identified by a stepwise logistic regression analysis. In patients with myocardial infarction an imbalance of cytokine profile revealed, i.e., an increase in pro-inflammatory markers (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, CRP), along with decrease in IL-10, being more pronounced in cases of visceral obesity. Among the studied markers, closest relationship was observed between visceral obesity and serum concentrations of IL-6 and CRP. Over the year, adverse cardiovascular events proved to be more frequent in patients with visceral obesity. Post-infarction complication risk was associated with higher concentrations of IL-6, IL-12 and IL-10 deficiency. Hence, development of adverse cardiovascular events within a year after myocardial infarction is more typical to the patients with visceral obesity, and is accompanied by activation of proinflammatory cytokines and IL-10 deficiency.

Keywords: myocardial infarction, obesity, inflammation, cytokines

Введение

Цитокины имеют существенное значение в регуляции неспецифической реакции воспаления, характерного для многих патологических процессов [4]. Согласованное действие провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, и IL-12) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов определяет адаптивное течение воспаления. Нарушение баланса может привести к хронизации воспалительного процесса. Хроническое воспаление является одним из определяющих факторов инициации и прогрессирования атеросклероза, дестабилизации атеросклеротической бляшки, тромбоза коронарной артерии и развития инфаркта миокарда (МИ) [4]. Также известно, что хроническое воспаление жировой ткани приводит к ожирению, которое, в свою очередь, рассматривается как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной смертности и инвалидизации трудоспособного населения развитых стран мира [23]. Как известно, цитоки-

ны синтезируются клетками иммунной системы и адипоцитами [20]. Известно, что у здоровых лиц в жировой ткани синтезируются противовоспалительные цитокины, в то время как при заболевании возрастает секреция провоспалительных цитокинов [19]. При планировании настоящего исследования предполагалось, что при МИ наличие у больных ожирения может приводить к неконтролируемому увеличению провоспалительных цитокинов и неблагоприятному течению патологического процесса.

Цель исследования: изучить взаимосвязь ключевых факторов воспаления и развития осложнений в отдаленном периоде инфаркта миокарда у пациентов с висцеральным типом ожирения.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово.

В исследование включены 94 мужчины с диагнозом МИ, верифицированного согласно крите-

риям РКО. Средний возраст пациентов составил 58,7 (52,2-69,9) лет.

Критериями включения явились наличие типичного болевого синдрома продолжительностью более 15 минут, изменений ЭКГ (подъем ST как минимум в двух последовательных отведениях) и лабораторных показателей (повышение уровней КФК, КФК-МВ, тропонина Т). У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились пациенты моложе 50 и старше 80 лет, с наличием сахарного диабета (CD) 2 типа и выраженной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин) в анамнезе.

Схема обследования пациентов включала в себя сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр и регистрацию ЭКГ. По результатам компьютерной томографии пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли 64 пациента с висцеральным ожирением (ВО), во вторую группу включено 30 человек без ВО. Пациенты наблюдались в течение года с момента развития МИ. Промежуточные контрольные точки: 1-е сутки (поступление в стационар) и 12-е (средняя продолжительность пребывания пациента в стационаре). В течение года осуществлялась регистрация отдаленных исходов МИ.

Для количественной оценки жировой ткани в абдоминальной области всем пациентам была выполнена мультиспиральная компьютерная томография на компьютерном томографе LightspeedVCT-64 (GeneralElectric, США). Измеряли площадь висцеральной жировой ткани (ВЖТ), подкожной жировой ткани (ПЖТ) и коэффициента ВЖТ/ПЖ. Для диагностики ВО использовались два диагностических критерия: площадь ВЖТ > 130 см² и коэффициент ВЖТ/ПЖТ ≥ 0,4.

На 1-е и 12-е сутки исследовались показатели провоспалительного статуса в сыворотке крови. Концентрации интерлейкинов (TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-12) определялись в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Monobind» (США). Определение уровня С-реактивного белка (CRP) проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i фирмы «ThermoFisherScientific» (Финляндия) с использованием стандартных тест-систем этой же фирмы.

У всех пациентов в качестве реперфузионной терапии применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство инфаркт-зависимой артерии. На всем протяжении периода наблюдения в стационаре (в среднем 12 дней) применялись с одинаковой частотой у пациентов данных групп

β-адреноблокаторы, иАПФ, блокаторы Ca²⁺ каналов, диуретики, нитраты, аспирин, гепарин, клопидогрел и статины.

В контрольную группу были включены 30 мужчин без выявленных заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами, вошедшими в исследование. Средний возраст лиц контрольной группы составил 58,42 (52,2-61,1) лет. По данным компьютерной томографии ВО не зарегистрировано ни у одного из обследованных: площадь ВЖТ составила 110,0 (104,0-128,0) см², ВЖТ/ПЖТ – 0,35 (0,2-0,39).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.1» и «SPSS 17.0 for Windows». Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова–Смирнова. Результаты представлены в виде медианы (Me) и значений 25-го и 75-го квартилей (Me: Q1;Q3). Для сравнения независимых групп с распределением признаков, отличных от нормального, использовали U-критерий Манна–Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Выявление наиболее информативных показателей в оценке развития ВО с определением отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (CI) выполняли методом пошагового логистического регрессионного анализа и построением характеристической ROC-кривой (receiver operating characteristic) с определением ее площади (AUC). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, наличию факторов риска ишемической болезни сердца, таких как артериальная гипертензия и курение, клиники стенокардии до развития МИ, застойной хронической сердечной недостаточности и острого нарушения мозгового кровообращения ($p \geq 0,05$) (табл. 1). Однако среди больных с ВО значительно чаще регистрировалась отягощенная наследственность по CD 2 типа и ишемической болезни сердца, а также МИ в анамнезе, по сравнению с больными без ВО ($p < 0,05$). Полученные результаты указывали на преобладание Q-образующего МИ передней стенки левого желудочка (ЛЖ) в обеих группах ($p \geq 0,05$). Группы пациентов значительно не различались по частоте осложнений госпитального периода МИ, величине фракции выброса ЛЖ ($p \geq 0,05$). В обеих исследуемых группах регистрировалось многососудистое поражение

коронарного русла. Однако, при ВО атеросклеротическое поражение коронарного бассейна было выражено в большей степени (чаще выявлялось поражение 3-х и более коронарных артерий).

В результате оценки параметров воспалительного статуса в сыворотке крови выявлено у всех пациентов с МИ в госпитальном периоде повышение уровня провоспалительных маркеров (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, CRP) и снижение, противовоспалительного (IL-10), однако при наличии ВО данные изменения носили более выраженный характер на протяжении всего периода наблюдения (табл. 2).

TNF α и IL-1 β являются цитокинами «первой линии», которые синтезируются на воспалительные стимулы. Синтез и секреция цитокинов могут быть обусловлены не только ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда, но и активацией макрофагов, инфильтрирующих жировую ткань, а также адипоцитами. Так, статистически значимое повышение уровня TNF α и IL-1 β наблюдалось только у пациентов с ВО на 1-е так и на 12-е сутки МИ (табл. 2). Концентрация TNF α и IL-1 β у лиц с ВО на 1-е сутки МИ превышала значения лиц без ВО в 1,2 и 1,6 раза соответственно. К 12-м суткам концентрация TNF α увеличивалась в 1,4 раза по сравнению с 1-ми сутками, уровень IL-1 β практически не изменялся. У лиц без ВО не отмечено существенных различий концентрации цитокинов с лицами контрольной группы на протяжении всего периода наблюдения.

Уровень IL-12 на 1-е сутки был повышен относительно группы контроля как у лиц с ВО – в 2,1 раза, так и без – в 1,6 раза, причем у лиц с ВО концентрация IL-12 была выше в 1,3 раза, чем

у лиц без ВО. К 12-м суткам наблюдалось снижение концентрации данного показателя в обеих группах пациентов, но у лиц с ВО IL-12 значений контрольной группы не достигал.

В большей степени изменился уровень IL-6. У лиц с ВО на 1-е сутки МИ уровень IL-6 был повышен в 6,9 и 1,45 раза относительно группы контроля и лиц без ВО. Несмотря на снижение концентрации данного цитокина к 12-м суткам в обеих группах пациентов, значений здоровых доноров достигнуто не было. При этом у лиц с ВО уровень IL-6 превышал значения больных без ВО в 1,6 раза.

Провоспалительные цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-12) активируют выработку макрофагами и нейтрофилами IL-8, ключевого провоспалительного хемокина и CRP – острофазового протеина, модулирующего иммунные реакции. По-видимому, амплификационный эффект цитокинов обусловил наиболее интенсивное изменение концентрации IL-8 и CRP по сравнению с другими провоспалительными факторами. Так, в группе пациентов с ВО на 1-е, 12-е сутки концентрация IL-8 увеличивалась, соответственно, в 24,2 и 20,1 раза по сравнению со здоровыми лицами, и была статистически выше по сравнению с больными без ВО (табл. 2). Для лиц с ВО на 1-е сутки МИ отмечено резкое повышение в 23,2 раза концентрации CRP по сравнению с контрольной группой. На 12-е сутки отмечалось двукратное снижение данного показателя у пациентов с ВО, однако уровень контрольной группы не был достигнут. Значения CRP у лиц с ВО более чем десятикратно превышали показатели контрольной группы. У больных без ВО на 12 сутки увеличение составило 7,7 раз по сравнению с контролем.

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ТИПА ОЖИРЕНИЯ, n (%), Me (Q₂₅; Q₇₅)

Характеристики	Пациенты с висцеральным ожирением, n = 64	Пациенты без висцерального ожирения, n = 30	p
Возраст, лет	58 (54; 69)	59 (50; 67)	0,92
Факторы риска ишемической болезни сердца			
Артериальная гипертензия в анамнезе	64 (100,0)	25 (83,3)	0,05
Курение в анамнезе	36 (56,6)	16 (53,3)	0,46
Отягощенная наследственность по:			
- ишемическая болезнь сердца	42 (65,6)	10 (30,0)	0,04
- сахарный диабет	14 (21,8)	3 (10,0)	0,04
Особенности анамнеза			
Клиника стенокардии до развития инфаркта миокарда	34 (53,1)	20 (66,6)	0,65
Инфаркт миокарда в анамнезе	12 (18,8)	5 (16,6)	0,04

Таблица 1 (окончание)

Характеристики	Пациенты с висцеральным ожирением, n = 64	Пациенты без висцерального ожирения, n = 30	p
Хроническая сердечная недостаточность	6 (9,3)	3 (10,0%)	0,75
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	0	1 (3,3%)	1,00
Характеристики инфаркта миокарда			
– Q-образующий	51 (79,6)	24 (80,0)	0,59
– Q-необразующий	13 (20,4)	6 (20,0)	0,67
Локализация:			
– задняя стенка левого желудочка	42 (65,6)	16 (53,3)	0,62
– задняя стенка с захватом правого желудочка	7 (10,9)	4 (13,3)	0,68
– передняя стенка левого желудочка	12 (18,8)	8 (26,6)	0,54
– циркулярный	3 (4,7)	2 (6,6)	0,73
Осложнения MI (в госпитальном периоде)			
Острая сердечная недостаточность (Killip):			
I	44 (68,7)	20 (66,6)	0,67
II	13 (20,3)	7 (23,3)	0,55
III	6 (9,3)	3 (10,0)	0,69
IV	1 (6,4)	0	1,00
Нарушения ритма	17 (26,6)	8 (26,6)	0,85
Ранняя постинфарктная стенокардия	12 (18,7)	6 (20,0)	0,74
Рецидив инфаркта миокарда	3 (4,6)	1 (3,3)	0,89
Биохимические маркеры MI			
КФК, Ед/л	340,2 (213,1;738,4)	253 (115,7;534,1)	0,02
Max МВ-КФК, Ед/л	83 (37; 178)	67 (36; 144)	0,04
Тропонин Т, нг/мл	1,1 (0,88;3,1)	0,71 (0,17;1,2)	0,00
Функциональная активность ЛЖ			
Фракция выброса левого желудочка, %	51 (43; 58)	54 (43; 57)	0,63
Особенности коронарного русла			
Количество пораженных коронарных артерий:			
1 коронарная артерия	10 (15,6)	6 (20)	0,79
2 коронарные артерии	6 (9,4)	10 (33,3)	0,03
3 и более коронарных артерий	48 (75,0)	14 (46,6)	0,04
Стратегия лечения / группы препаратов			
Стентирование инфаркт-связанной артерии	64 (100)	30 (100)	0,79
Системная тромболитическая терапия	5 (7,8)	3 (10,0)	0,76
β-адреноблокаторы	63 (98,4)	30 (100)	0,82
иАПФ	58 (90,6)	26 (86,7)	0,68
Блокаторы Ca ²⁺ каналов	53 (82,8)	24 (82,8)	0,98
Диуретики	22 (34,3)	11 (36,6)	0,83
Нитраты	9 (14,0)	4 (13,3)	0,77
Аспирин	64 (100)	29 (96,6)	0,92
Гепарин	64 (100)	30 (100)	0,98
Клопидогрель	57 (89,0)	27 (90,0)	0,83
Статины	64 (100,0)	30 (100,0)	0,98

Примечание. p – статистический уровень значимости.

ТАБЛИЦА 2. МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТВИЕМ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ В ДИНАМИКЕ ГОСПИТАЛЬНОГО ПЕРИОДА, Ме (Q1; Q3)

Показатели	Контрольная группа, n = 30	Пациенты с висцеральным ожирением, n = 64		Пациенты без висцерального ожирения, n = 30	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
	1	2	3	4	5
TNF α , пг/мл	1,2 (0,9; 1,4)	1,4 (1,0; 1,7) $p_{1-2} = 0,01$	1,9 (1,4; 2,0) $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,02$	1,2 (0,7; 1,6) $p_{2-4} = 0,00$	1,0 (0,8; 2,1) $p_{3-5} = 0,00$
IL-1 β , пг/мл	2,2 (2,1; 4,3)	5,2 (2,6; 6,2) $p_{1-2} = 0,00$	4,9 (2,7; 6,6) $p_{1-3} = 0,00$	3,3 (2,0; 4,4) $p_{2-4} = 0,00$	2,4 (1,1; 5,4) $p_{3-5} = 0,00$
IL-6, пг/мл	2,55 (2,1; 3,3)	17,5 (11,7; 25,1) $p_{1-2} = 0,00$	9,5 (3,2; 4,3) $p_{1-3} = 0,00$ $p_{2-3} = 0,02$	12,0 (6,9; 18,7) $p_{1-4} = 0,00$ $p_{2-4} = 0,00$	6,1 (2,5; 14,1) $p_{1-5} = 0,00$ $p_{3-5} = 0,00$ $p_{4-5} = 0,01$
IL-8, пг/мл	2,4 (2,1; 4,1)	58,0 (29,9; 69,5) $p_{1-2} = 0,00$	48,3 (40,4; 64,4) $p_{1-3} = 0,00$ $p_{2-3} = 0,01$	45,5 (27,4; 54,7) $p_{1-4} = 0,00$ $p_{2-4} = 0,00$	43,6 (35,3; 52,2) $p_{1-5} = 0,00$ $p_{3-5} = 0,00$
IL-12, пг/мл	60,4 (47,2; 88,6)	128,7 (66,4; 182,0) $p_{1-2} = 0,00$	98,4 (86,7; 261,2) $p_{1-3} = 0,00$ $p_{2-3} = 0,02$	100,1 (48,0; 151,7) $p_{1-4} = 0,00$ $p_{2-4} = 0,03$	55,3 (44,0; 101,3) $p_{3-5} = 0,02$ $p_{4-5} = 0,01$
СРБ, мг/л	1,0 (0,8; 1,5)	23,2 (12,1; 54,1) $p_{1-2} = 0,00$	11,3 (5,0; 21,6) $p_{1-3} = 0,00$ $p_{2-3} = 0,01$	20,2 (12,8; 35,0) $p_{1-4} = 0,00$ $p_{2-4} = 0,00$	7,7 (4,7; 15,0) $p_{1-5} = 0,00$ $p_{3-5} = 0,00$ $p_{4-5} = 0,01$
IL-10, пг/мл	8,9 (7,4; 10,2)	1,9 (0,7; 2,5) $p_{1-2} = 0,00$	3,8 (1,1; 4,5) $p_{1-3} = 0,00$ $p_{2-3} = 0,01$	5,6 (3,2; 6,2) $p_{1-4} = 0,00$ $p_{2-4} = 0,02$	7,8 (6,8; 9,7) $p_{1-5} = 0,00$ $p_{3-5} = 0,01$ $p_{4-5} = 0,01$

Примечание. Указаны только статистически значимые p.

IL-10 относится к противовоспалительным цитокинам, его основным эффектом является блокирование синтеза провоспалительных цитокинов. У пациентов с ВО на 1-е сутки МИ наблюдался выраженный дефицит IL-10. Концентрация IL-10 МИ была снижена относительно группы контроля на 78%, в то время как у лиц без ВО снижение составило 37%. На 12-е сутки наблюдалось повышение данного показателя в обеих группах пациентов в 2 и 1,4 раза соответственно, однако у лиц с ВО уровень IL-10 оставался в 2 раза ниже по сравнению с пациентами без ВО.

Для оценки дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов был рассчитан коэффициент IL-8/IL-10. На 1-е и 12-е сутки коэффициент составил у больных с ВО 30,5 и 12,7, что было в 3,8

раза и в 2,3 раза выше, чем у лиц без ВО (8,13 и 5,6) соответственно. Увеличение коэффициента связано с возрастанием концентрации IL-8 на фоне снижения IL-10. Таким образом, при ВО дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов был наиболее выражен.

Для выявления наиболее информативных показателей был проведен логистический регрессионный анализ, с помощью которого было установлено, что из всех изучаемых маркеров воспаления наиболее тесной связью с наличием ВО обладали IL-6 (OR 1,9; 95%-й CI [1,6-2,8]) и CRP (OR 1,3; 95%-й CI [1,1-1,8]).

Через год после перенесенного МИ неблагоприятные исходы в виде сердечно-сосудистых событий чаще встречались у пациентов с ВО

ТАБЛИЦА 3. ОСНОВНЫЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ СОБЫТИЯ В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ, n (%)

Параметры	1-я группа, с висцеральным ожирением, n = 64	2-я группа, без висцерального ожирения, n = 30
Нестабильная стенокардия	19 (29,6)	2 (6,6)
Повторный инфаркт миокарда	6 (9,3)	0
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1,6)	1 (3,3)
Декомпенсация хронической сердечной недостаточности	3 (4,7)	1 (3,3)
Смерть кардиальная	2 (3,1)	0

(табл. 3). Так, у пациентов данной группы кардиальная смерть зарегистрирована у 2 (3,1%) пациентов, повторный МИ – у 6 (9,3%), повторные госпитализации, связанные с нестабильной стенокардией – у 9 (29,6%), тогда как среди пациентов без ВО повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии зарегистрированы только у 2 (6,6%) пациентов, кардиальных смертей и повторных МИ не было.

Результаты логистического регрессионного анализа свидетельствуют, что наибольшей прогностической значимостью в отношении риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ВО обладали IL-6 (OR 1,9; 95%-й CI [1,5-2,1]), IL-12 (OR 1,3; 95%-й CI [1,1-2,0]), и IL-10 (OR 0,8; 95%-й CI [0,5-0,9]). При увеличении концентрации IL-6 и IL-12 риск развития кардиоваскулярных осложнений возрастает в 1,9 и 1,3 раза соответственно. А при снижении концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 сопровождается увеличением риска на 20%, по сравнению с больными без ВО.

Таким образом, у пациентов с ВО при МИ наблюдается более выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных факторов, что тесно связано с развитием неблагоприятных исходов в отдаленном постинфарктном периоде.

Обсуждение

Цитокиновый профиль при МИ на фоне ВО ассоциируется с увеличением содержания провоспалительных цитокинов и дефицитом IL-10. Источником цитокинов, вероятно, могут быть как гипертрофированные адипоциты, так и резидентные иммунные клетки жировой ткани (лимфоциты и макрофаги) [7, 12, 18]. В целом состояние жировой ткани характеризуется как «метаболическое воспаление» [23], в индукции и развитии которого важную роль играет трансформация фенотипа макрофагов М1 в М2-популяцию, продуцирующую провоспалительные цитокины [19], а также изменение

рецепторного аппарата адипоцитов и макрофагов, в частности увеличение экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4) [3], приводящее к высвобождению транскрипционных факторов, активирующих гены кодирующих провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF α) [24].

Лигандами для TLR2 и 4 могут являться вещества экзогенного и эндогенного происхождения [5, 15, 21]. Ранее нами было показано, что при МИ наблюдается многократное увеличение концентрации FFA [2], что может повышать синтез медиаторов воспаления через активацию этих рецепторов в иммунных, неиммунных резидентных клетках и в жировой ткани. Сообщается об участии TLR4, TLR2 и их сигнальных путей в воспалительной реакции, обусловленной ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда [22].

МИ вызывает развитие острофазного асептического воспалительного ответа, который в тяжелых случаях приводит к системному воспалительному ответу [14]. У больных с МИ наблюдается многократное увеличение концентрации CRP, особенно выраженное у пациентов с ВО (табл. 2). Увеличение CRP, наблюдающееся при любом тканевом повреждении, направлено на санацию миокарда от некротических клеток и их остатков, которые весьма токсичны. В случае развития МИ у пациентов с ожирением в процесс острого воспалительного ответа включается жировая ткань, которая уже находится в состоянии хронического воспаления

По результатам нашего исследования, содержание TNF α и IL-1 β увеличивалось незначительно – в 1,4-1,9 раз (табл. 2). Вероятно роль этих цитокинов связана с инициацией синтеза других цитокинов, концентрация которых возрастает в 2-24 раза (табл. 2) [8]. Первоначально предполагалось, что TNF α в жировой ткани секретируется адипоцитами, однако в настоящее время признано, что основное количество этого

цитокина синтезируют резидентные макрофаги [25]. Влияние TNF α на иммунный ответ в основном опосредовано регуляцией синтеза других цитокинов, таких как IL-6 и IL-1 β , а не результатом его прямого действия на организм [8].

In vitro продукция IL-1 β адипоцитами от людей с ожирением в 2 раза выше, чем от людей с нормальной массой тела [10, 17]. В свою очередь эндогенное высвобождение IL-1 β и TNF α из жировой ткани осуществляет позитивную регуляцию синтеза IL-6 и IL-8 [9].

По нашим данным, концентрация IL-6 возросла в 6,9 раз у пациентов с ВО (табл. 2), кроме того, обнаружена тесная связь между IL-6 и наличием ВО у пациентов с МИ, что может быть связано с синтезом его не только иммунокомпетентными клетками, но и адипоцитами. Некоторые авторы предлагают считать его адипокином, так как жировая ткань является источником одной трети циркулирующего в крови IL-6 [16]. Подобно TNF α , содержание IL-6 в жировой ткани и плазме крови коррелирует с увеличением массы тела, окружности талии и уровней FFA. IL-6 используют в качестве маркера при ВО, поскольку его высвобождение из ВЖТ значительно выше, по сравнению с подкожной [10].

Максимальные изменения были характерны для IL-8, концентрация которого увеличивалась почти 24 раза (табл. 2). IL-8 относится к группе хемокинов, обеспечивая хемотаксис и адгезию в зоне воспаления различных типов клеток (нейтрофилов, моноцитов, Т-клеток, эозинофилов и базофилов). Синтез IL-8 осуществляют моноциты, макрофаги, лимфоциты, эндотелий сосудов, фибробласты, эпителиальные клетки. Его содержание в крови повышено у людей с ожирением, коррелируя с массой тела и уровнем TNF α [6]. В жировой ткани источником IL-8 могут являться адипоциты и резидентные макрофаги, при этом его синтез в висцеральном жире выше, чем в подкожном [6].

В отличие от вышеперечисленных цитокинов, для IL-12 нет данных о его возможном синтезе в жировой ткани. Считается, что его увеличение связано с наличием воспалительного процесса непосредственно в зоне повреждения миокарда. Накопление Т-клеток и макрофагов в атеросклеротических бляшках и образование антител к белкам этих бляшек позволяют предполагать причастность адаптивного иммунитета к развитию атеросклероза [13]. Клинические и экспериментальные исследования подтверждают данное предположение. Установлено, что IL-12 является независимым индуктором раннего развития и мощным фактором прогрессирования атеросклероза. Клинические данные показывают возможность использования показателя уровня

IL-12 в крови в качестве предиктора наступления любого неблагоприятного события, после перенесенного МИ в течение 1-го года [1]. По нашим данным, у пациентов с висцеральным типом ожирения IL-12 также тесно связан с развитием в отдаленном постинфарктном периоде кардиоваскулярных осложнений.

Интенсификация воспаления у пациентов с ВО при МИ обусловлена, по-видимому, ярко выраженным дефицитом противовоспалительного цитокина IL-10, который секретируется преимущественно Т-лимфоцитами (Th2-типа), однако такие клетки, как моноциты, макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты, также участвуют в его синтезе. Зарегистрировано более низкое содержание этого цитокина в периферической крови пациентов с ожирением и CD 2 типа [16]. Основная роль IL-10 заключается в торможении воспалительной реакции: ингибировании продукции IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8 и IL-12 активированными моноцитами и активации репаративных процессов в миокарде, ингибировании фиброза, усилении васкуляризации. Кроме того, IL-10 играет важную роль в формировании внеклеточного матрикса путем регуляции уровня экспрессии металлопротеиназ и тканевого ингибитора металлопротеиназ [16]. В работе N.G. Frangogiannis и соавт. показана роль IL-10 в регуляции биосинтеза внеклеточного матрикса после экспериментального МИ и регулируемой ишемии и реперфузии миокарда у собак [11].

По нашим данным, снижение IL-10 имеет очевидно неблагоприятный эффект, наиболее выраженный при ВО. Дефицит IL-10 сопровождался развитием дисбаланса про- и противовоспалительных факторов. Коэффициент отношения IL-8/IL-10 у больных с ВО был в 3,8 раза выше, чем у лиц без ВО (табл. 2). При наличии ВО, несмотря на клиническое улучшение в постинфарктном периоде, наблюдались новые случаи кардиоваскулярных событий, тесно связанные с дефицитом IL-10.

В целом динамика изменений цитокинов свидетельствует о необходимости коррекции баланса про- и противовоспалительных цитокинов, внедрении новых терапевтических подходов (назначение блокаторов активности цитокинов – антитела к рецепторам, подавление синтеза цитокинов активированными иммунокомпетентными клетками), управляющих процессом активации воспаления. Существует опыт использования блокаторов TNF (инфликсимаба и этанерсепта) у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в отношении развития сердечно-сосудистых событий.

Список литературы / References

1. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Паличева Е.И., Дылева Ю.А., Кашталап В.В., Поликутина О.М., Акбашева О.Е. Роль свободных жирных кислот в развитии клинических осложнений атеросклероза // Атеросклероз, 2011. № 1. С. 19-25. [Gruzdeva O.V., Barbarash O.L., Palicheva E.I., Dyleva Yu.A., Kashtalap V.V., Polikutina O.M., Akbasheva O.E. The role of free fatty acids in the development of clinical complications of atherosclerosis. *Ateroskleroz = Atherosclerosis*, 2011, Vol. 1, pp. 19-25. [In Russ.]
2. Зыков М.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Веремеев А.В., Барбараш Л.С. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда // Медицинская иммунология, 2011. Т. 13, № 2-3. С. 219-226. [Zykov M.V., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Veremeev A.V., Barbarash L.S. Clinical and prognostic value of interleukin-12 in patients with acute myocardial infarction. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2011, Vol. 13, no. 2-3, pp. 219-226. [In Russ.]
3. Ahmad R., Al-Mass A., Atizado V., Al-Hubail A., Al-Ghimlas F., Al-Arouj M., Bennakhi A., Dermime S., Behbehani K. Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals: its significance for obesity-induced inflammation. *J. Inflamm. (Lond)*, 2012, Vol. 9, pp. 9-48.
4. Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2014, Vol. 233, no. 1, pp. 104-112.
5. Asea A. Heat shock proteins and toll-like receptors. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2008, Vol. 183, pp. 111-127.
6. Bruun J.M., Lihn A.S., Madan A.K., Pedersen S.B., Schiott K.M., Fain J.N., Richelsen B. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am. J. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, Vol. 286, pp. E8-E13.
7. Bruun J.M., Lihn A.S., Pedersen S.B., Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, Vol. 90, no. 4, pp. 2282-2289.
8. Chen G., Goeddel D.V. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*, 2002, Vol. 296, no. 5573, pp. 1634-1635.
9. Fain J.N., Bahouth S.W., Madan A.K. Involvement of multiple signaling pathways in the post bariatric induction of IL-6 and IL-8 mRNA and release in human visceral adipose tissue. *Biochem. Pharmacol.*, 2005, Vol. 69, no. 9, pp. 1315-1324.
10. Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L., Cheema P., Bahouth S.W. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*, 2004, Vol. 145, pp. 2273-2282.
11. Frangogiannis N.G., Mendoza L.H., Lindsey M.L., Ballantyne C.M., Michael L.H., Smith C.W., Entman M.L. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.*, 2002, Vol. 53, no. 1, pp. 31-34.
12. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, 2011, Vol. 29, pp. 415-445.
13. Hansson G.K., Robertson A.K., Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev. Pathol.*, 2006, Vol. 1, pp. 297-329.
14. Kohsaka S., Menon V., Lowe A.M., Lange M., Dzavik V., Sleeper L.A., Hochman J.S. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch. Intern. Med.*, 2005, Vol. 165, no. 14, pp. 1643-1650.
15. Lee J. Y., Zhao L., Youn H.S., Weatherill A.R., Tapping R., Feng L., Lee W.H., Fitzgerald K.A., Hwang D.H. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, Vol. 279, no. 17, pp. 16971-16979.
16. Makki K., Froguel P., Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflammation*, 2013.
17. Moschen A.R., Molnar C., Enrich B., Geiger S., Ebenbichler C.F., Tilg H. Adipose and liver expression of interleukin (IL)-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss. *Molecular Medicine*, 2011, Vol. 17, no. 7-8, pp. 840-845.
18. Odegaard J.I., Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*, 2013, Vol. 339, pp. 172-177.
19. Olefsky J.M., Glass C.K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annual Review of Physiology*, 2010, Vol. 72, pp. 219-246.
20. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 2011, Vol. 11, no. 2, pp. 85-97.
21. Piccinini A.M., Midwood K.S. DAMPening inflammation by modulating TLR signaling. *Mediators of Inflammation*, 2010.
22. Satoh M., Shimoda Y., Akatsu T., Ishikawa Y., Minami Y., Nakamura M. Elevated circulating levels of heat shock protein 70 are related to systemic inflammatory reaction through monocyte Toll signal in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Eur J. Heart Fail*, 2006, Vol. 8, no. 8, pp. 810-815.
23. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J. Clinical Investigation*, 2006, Vol. 116, no. 7, pp. 1793-1801.
24. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors. *Curr. Protoc Immunol.*, 2007, Vol. 14, no. 12, pp. 112-121.
25. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2003, Vol. 112, pp. 1796-1808.

Авторы:

Груздева О.В. — к.м.н., заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Акбашева О.Е. — д.м.н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Матвеева В.Г. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Дылева Ю.А. — младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Паличева Е.И. — к.м.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово; ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

Каретникова В.Н. — д.м.н., заведующая лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

Бородкина Д.А. — аспирант кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

Кокков А.Н. — к.м.н., заведующий лабораторией рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Федорова Т.С. — д.м.н., профессор, кафедра биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

Authors:

Gruzdeva O.V., PhD (Medicine), Chief, Laboratory of Homostasis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Akbasheva O.E., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University, Russian Ministry of Health and Social Care, Tomsk, Russian Federation

Matveeva V.G., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Cellular Thechnology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Dyleva Yu.A., Junior Research Associate, Laboratory of Homostasis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Palicheva E.I., PhD (Medicine), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical Academy, Russian Ministry of Health Care, Kemerovo, Russian Federation

Karetnikova V.N., PhD, MD (Medicine), Chief, Laboratory Pathophysiology of Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Professor, Department of Cardiology and Cardiosurgery, Kemerovo State Medical Academy, Russian Ministry of Health Care, Kemerovo, Russian Federation

Borodkina D.A., Graduate Student, Department of Faculty Therapy, Kemerovo State Medical Academy, Russian Ministry of Health Care, Kemerovo, Russian Federation

Kokov A.N., PhD (Medicine), Chief, Laboratory of Radiation Diagnosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Fedorova T.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University, Russian Ministry of Health and Social Care, Tomsk, Russian Federation

Barbarash O.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief, Department of Cardiology and Cardiosurgery, Kemerovo State Medical Academy, Russian Ministry of Health Care, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 26.03 2015
Отправлена на доработку 02.04.2015
Принята к печати 14.04.2015

Received 26.03 2015
Revision received 02.04.2015
Accepted 14.04.2015