

Моноцитарный ответ при инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Кухарчик Г. А.¹, Лебедева О. К.², Гайковская Л. Б.³

Цель. Выявить особенности моноцитарного ответа при инфаркте миокарда (ИМ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Материал и методы. В исследование был включен 121 пациент с ИМ и СД2: 76 пациентов с целевыми значениями гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и 45 пациентов с превышением целевых значений HbA_{1c}. Всем пациентам помимо стандартного исследования выполнены анализ крови на HbA_{1c} в 1 сутки ИМ, в 1, 3, 5 и 12±1 сут. проведена оценка субпопуляций моноцитов методом проточной цитометрии.

Результаты. Пациенты с целевыми значениями HbA_{1c} были старше пациентов с некорригированным уровнем HbA_{1c}. В группе с целевыми значениями HbA_{1c} по сравнению с пациентами с некорригированным HbA_{1c} число CD16(+) моноцитов в 1 сут. ИМ было существенно выше: 61,38 (39,2; 100,08) кл/мкл vs 35,7 (28,98; 40,33) кл/мкл, p=0,03, на 3 сут. ИМ было выше число "промежуточных" CD14(+)CD16(+) моноцитов: 74,82 (71,78; 83,2) кл/мкл vs 25,90 (14,04; 57,12) кл/мкл, p=0,03, а отношение числа CD16(-) моноцитов к уровню CD16(+) моноцитов на 3 сут. ИМ — ниже: 8,32 (6,87; 10,03) vs 10,81 (8,90; 21,10), p=0,04. При этом в группе пациентов с целевыми значениями HbA_{1c} уровень CD16(+) моноцитов на 3 сут. ИМ был существенно выше у пациентов моложе 71 года по сравнению с пациентами 71 года и старше: 104,55 (63,64; 149,7) кл/мкл vs 55,20 (36,92; 76,59) кл/мкл, p=0,03.

Заключение. У пациентов с СД2 и целевыми значениями HbA_{1c} по сравнению с пациентами с некорригированным HbA_{1c} воспалительная реакция при ИМ ассоциирована с более высокими показателями CD16(+) моноцитов в 1 и 3 сут. ИМ, что более характерно для лиц моложе 71 года.

Ключевые слова: субпопуляции моноцитов, воспалительная реакция, сахарный диабет 2 типа, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²СПб ГБУЗ Елизаветинская

больница, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Кухарчик Г. А.* — д.м.н., декан лечебного факультета, профессор кафедры кардиологии института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8480-9162, Лебедева О. К. — кардиолог, врач-функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-3337-5162, Гайковская Л. Б. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой биологической и общей химии им. В. В. Соколовского, зав. центральной клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0003-1000-1114.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kukharchik_ga@almazovcentre.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ИММ — индекс массы миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ФВ — фракция выброса, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 05.08.2022

Рецензия получена 29.09.2022

Принята к публикации 13.10.2022



Для цитирования: Кухарчик Г. А., Лебедева О. К., Гайковская Л. Б. Моноцитарный ответ при инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5183. doi:10.15829/1560-4071-2023-5183. EDN BVURSV

Monocyte response in myocardial infarction in patients with type 2 diabetes

Kukharchik G. A.¹, Lebedeva O. K.², Gaykova L. B.³

Aim. To reveal the features of monocyte response in myocardial infarction (MI) in patients with type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The study included 121 patients with MI and T2D as follows: 76 — with target glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), 45 — with elevated HbA_{1c} values. In addition to the standard examination, all patients underwent a blood test for HbA_{1c} on day 1 of MI, while on days 1, 3, 5, and 12±1, monocyte subpopulations were assessed by flow cytometry.

Results. Patients with target HbA_{1c} were older than patients with elevated HbA_{1c} levels. In the group with target HbA_{1c}, the number of CD16(+) monocytes on the 1st day of MI was significantly higher: 61,38 (39,2; 100,08) cells/μl vs 35,7 (28,98; 40,33) cells/μl, p=0,03; on the 3rd day of MI, the number of "intermediate" CD14(+)CD16(+) monocytes was higher: 74,82 (71,78; 83,2) cells/μl vs 25,90 (14,04; 57,12) cells/μl, p=0,03, while the CD16(-) to CD16(+) monocyte ratio on the 3rd day of MI was lower: 8,32 (6,87; 10,03) vs 10,81 (8,90; 21,10), p=0,04. At the same time, in the group of patients with target HbA_{1c} values, the level of CD16(+) monocytes on the 3rd day of MI was significantly higher in patients aged <71 years compared with patients ≥71 years: 104,55 (63,64; 149,7) cells/μl vs 55,20 (36,92; 76,59) cells/μl, p=0,03.

Conclusion. In patients with T2D and target HbA_{1c} values, compared with patients with elevated HbA_{1c}, the inflammatory response in MI is associated with higher levels of CD16(+) monocytes on days 1 and 3 of MI, which is more typical for people aged <71 years.

Keywords: monocyte subpopulations, inflammatory response, type 2 diabetes, myocardial infarction.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Elizabeth Hospital, St. Petersburg; ³I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Kukharchik G. A.* ORCID: 0000-0001-8480-9162, Lebedeva O. K. ORCID: 0000-0002-3337-5162, Gaykova L. B. ORCID: 0000-0003-1000-1114.

*Corresponding author:
kukharchik_ga@almazovcentre.ru

Received: 05.08.2022 Revision Received: 29.09.2022 Accepted: 13.10.2022

For citation: Kukharchik G. A., Lebedeva O. K., Gaykova L. B. Monocyte response in myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5183. doi:10.15829/1560-4071-2023-5183. EDN BVURSV

Ключевые моменты

- Инфаркт миокарда (ИМ) сопровождается развитием воспалительной реакции, ключевую роль в которой играет система моноцитов.
- Было показано, что у пациентов с сахарным диабетом степень контроля гликированного гемоглобина и возраст пациентов оказывают влияние на моноцитарный ответ при ИМ.
- Для пациентов с целевыми значениями гликированного гемоглобина характерны большие показатели CD16(+) моноцитов в ранние сроки ИМ.
- Для пациентов старшей возрастной группы было характерно преобладание CD16(+) моноцитов в поздние сроки ИМ.

Key messages

- Myocardial infarction (MI) is accompanied by inflammatory response, in which the monocyte system plays a key role.
- In diabetic patients, glycated hemoglobin control and patient age have been shown to influence the monocyte response to MI.
- Patients with target glycated hemoglobin are characterized by high levels of CD16(+) monocytes in the early MI stages.
- Patients of the older age group were characterized by the predominance of CD16(+) monocytes in the late MI stages.

Гипергликемия является мощным фактором риска развития атеросклероза. Исследования показывают, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и атеросклерозом имеет место умеренное хроническое воспаление. При этом у пациентов с диабетической макроангиопатией процессы воспаления более выражены: выше уровень TGF- β , IL-6 и MCP-1 [1]. Изменения в иммунной системе и углеводном обмене взаимосвязаны и повышают риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий. В современные прогностические шкалы (например, CADPA — coronary artery disease predictive algorithm) включены как факторы активации иммунных клеток, так и гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) [2]. HbA_{1c} — интегрированный показатель, отражающий средний уровень гликемии за 3 мес., используется для постановки диагноза и контроля за гликемией у пациентов с СД2 [3]. Хроническая и транзиторная гипергликемия приводит к активации лейкоцитов, увеличивает адгезию моноцитов и нейтрофилов к эндотелию сосудов, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции, микрососудистым и макрососудистым осложнениям. При этом уровень HbA_{1c} коррелирует с показателями активации лейкоцитов (интегрины CD11b, CD66b) [4]. В опыте на мышах было показано, что даже транзиторная гипергликемия приводит к активации миелопоэза, что выражается в повышении уровня моноцитов, главным образом, Ly6-Chi (провоспалительных), а также нейтрофилов [5].

Течение инфаркта миокарда (ИМ) сопряжено с развитием воспалительной реакции, ключевым звеном которой является моноцитарно-макрофагальная система, активность которой оказывает влияние на течение и прогноз при ИМ [6]. По современным

представлениями в популяции моноцитов в зависимости от уровня экспрессии на их поверхности маркеров дифференцировки CD14 и CD16 выделяют несколько подвидов моноцитов, обладающих разными свойствами и выполняющих разные функции [6, 7]. Пациенты с СД2 могут иметь особенности моноцитарного ответа на фоне хронического низкоградиентного воспаления, взаимосвязанного с гипергликемией.

Целью настоящего исследования было оценить изменения в субпопуляционном составе моноцитов при ИМ у пациентов с СД2 в зависимости от степени контроля за уровнем гликемии.

Материал и методы

В наблюдательное проспективное исследование был включен 121 пациент с ИМ и СД2: 60 мужчин и 61 женщина. Критериями исключения были: диабетическая стопа и гнойные воспалительные процессы, тяжелая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, системные воспалительные заболевания, активные онкологические заболевания. Всем пациентам определяли уровень HbA_{1c} в 1 сут. госпитализации, определяли уровень глюкозы в крови при поступлении и в динамике. Пациенты были консультированы эндокринологом. У 26 пациентов (21%) диагноз СД2 был установлен впервые. Целевые уровни HbA_{1c} определяли согласно "Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом" [3]. Среди пациентов с СД2 выявлено 45 пациентов (37%), у которых уровень HbA_{1c} был выше целевых значений, и 76 пациентов (63%) с целевыми значениями HbA_{1c}.

Помимо стандартного лабораторного и инструментального исследования в 1, 3, 5 и 12 \pm 1 сут. у пациентов определяли относительные показатели общего числа моноцитов и их CD16(+) и CD16(-) субпопуляций в периферической крови методом цито-

Таблица 1

Характеристика групп пациентов

Показатель	Пациенты с целевыми значениями HbA _{1c} , n=76	HbA _{1c} выше целевых значений, n=45	p
Возраст	75 (66; 79)	60,5 (58,5; 71,5)	0,001
Мужчины, n (%)	32 (43)	28 (67)	0,051
Женщины, n (%)	44 (57)	17 (33)	0,051
ССЗ в анамнезе	61 (80)	32 (71)	0,352
Возраст пациента во время первого ИМ	76 (63; 79,5)	60 (56; 69)	0,007
ИМТ, кг/м ²	29,6 (26,0; 32,3)	30,1 (27,5; 32,6)	0,613
ОКСпСТ, n (%)	38 (50)	21 (47)	0,868
SYNTAX Score, Me (25%; 75%)	27 (15; 34,5)	24,3 (17; 42)	0,859
Реваскуляризация, n (%)	65 (86)	39 (87)	0,923
Возраст постановки диагноза СД2	65 (60; 75)	50 (43; 52)	0,001
Впервые выявленный СД2, n (%)	17 (22)	9 (20)	0,938
Терапия на догоспитальном этапе			
Не контролировали СД2, n (%)	8 (11)	7 (15,5)	0,599
Диета, n (%)	26 (34)	5 (11)	0,009
ПССП, n (%)	38 (50)	26 (58)	0,522
Инсулин, n (%):	4 (5)	7 (15,5)	0,115
Длительность СД2, лет, Me (25%; 75%)	7 (3; 10)	11 (5; 14)	0,180
ИММ ЛЖ, г/м ² , Me (25%; 75%)	129,60 (108,32; 153,31)	147,40 (114,48; 168,63)	0,037
ФВ ЛЖ, %, Me (25%; 75%)	41 (37; 45)	37 (32; 44)	0,376
Общий холестерин, ммоль/л, Me (25%; 75%)	4,4 (3,7; 5,6)	4,75 (4,15; 6,55)	0,082
Глюкоза, ммоль/л, Me (25%; 75%)	10,1 (7,6; 13,2)	17,35 (14,1; 21,95)	<0,001
С-реактивный белок, мг/дл, Me (25%; 75%)	4 (1,7; 13,6)	3,65 (1,1; 33,7)	0,935
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	81 (66; 90)	80 (63; 88)	0,661
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	83 (65; 94)	89 (67; 101)	0,376

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ОКСпСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ПССП — пероральные сахароснижающие препараты, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

флоуметрии на цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США) с использованием панели реагентов "CytoDiff"® (Beckman Coulter, США). Абсолютное количество моноцитов оценивали по числу лейкоцитов в периферической крови, определенному на автоматическом гематологическом анализаторе LH-750 (Beckman Coulter, США). Для дифференцировки субпопуляций моноцитов применяли протокол с использованием меченых моноклональных антител в панели: CD14-FITC/CD45-PC5/CD16-PE. По уровню экспрессии рецепторов CD14 и CD16 моноциты распределяли на три субпопуляции CD14(++)CD16(-) ("классические"), CD14(+)CD16(+) ("промежуточные") и CD14dimCD16(+) ("неклассические" моноциты).

Всем пациентам в 1 сут. ИМ выполняли эхокардиографию с определением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и расчетом индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ.

Статистический анализ проводился с помощью пакета STATISTICA 10.0. Применены непараметрические методы статистики: критерий Манна-Уитни,

таблицы сопряженности 2×2. Различия считали значимыми при p<0,05.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

У пациентов с известным СД2 в анамнезе медиана продолжительности СД2 составляла 10 (5; 14) лет.

Пациенты с целевыми значениями HbA_{1c} были старше пациентов с некорригированным уровнем HbA_{1c}. Значимых гендерных различий между группами выявлено не было. У пациентов с повышенным уровнем HbA_{1c} СД2 диагностировали значительно в более молодом возрасте. При этом сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе встречались одинаково часто в обеих группах. Однако в группе пациентов с нецелевыми значениями HbA_{1c} первый ИМ в жизни развивался в гораздо более молодом возрасте.

Таблица 2

**Число моноцитов различных субпопуляций у пациентов с ИМ и СД2
в зависимости от уровня HbA_{1c}, кл/мкл, Ме (25%; 75%)**

Показатели	Достигнуты целевые значения HbA _{1c} , n=76	HbA _{1c} превышает целевые значения, n=45	p
CD16(-) моноциты, 1 сут.	858,84 (464,73; 1008,72)	483,80 (405,06; 670,41)	0,07
CD16(-) моноциты, 3 сут.	696,16 (459,08; 795,8)	632,5 (576,02; 754,32)	0,72
CD16(-) моноциты, 5 сут.	697,27 (565,08; 779,13)	573,06 (389,26; 803,175)	0,44
CD16(-) моноциты, 12±1 сут.	508,56 (412,34; 579,2)	504,72 (344,61; 627,75)	0,82
CD16(+) моноциты, 1 сут.	61,38 (39,2; 100,08)	35,7 (28,98; 40,33)	0,03
CD16(+) моноциты, 3 сут.	61,77 (51,12; 116,45)	57,87 (39,22; 76,36)	0,23
CD16(+) моноциты, 5 сут.	61,275 (44,55; 80,92)	58,22 (26,49; 68,75)	0,30
CD16(+) моноциты, 12±1 сут.	50,32 (30,21; 92,7)	41,58 (26,88; 54,27)	0,59
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 1 сут.	11,63 (10,03; 15,49)	12,95 (9,85; 16,82)	0,66
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 3 сут.	8,32 (6,87; 10,03)	10,81 (8,90; 21,10)	0,04
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 5 сут.	12,62 (7,94; 15,29)	11,65 (9,24; 12,33)	0,79
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 12±1 сут.	11,21 (6,09; 13,88)	10,54 (7,95; 12,72)	0,72

Сокращение: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 3

**Особенности моноцитарного ответа у пациентов с ИМ и СД2
в зависимости от уровня HbA_{1c}, кл/мкл, Ме (25%; 75%)**

Показатели	Достигнуты целевые значения HbA _{1c} , n=76	HbA _{1c} выше целевых значений, n=45	p
Моноциты классические, 1 сут.	342,54 (294,3; 796,79)	299,87 (246,63; 500,265)	0,40
Моноциты классические, 3 сут.	431,94 (428,74; 570,72)	380,80 (341,11; 527,34)	0,42
Моноциты классические, 12±1 сут.	397,44 (317,47; 443,75)	282,87 (225,28; 451,17)	0,55
Моноциты промежуточные, 1 сут.	45,54 (41,42; 86,11)	26,055 (21,89; 36,68)	0,11
Моноциты промежуточные, 3 сут.	74,82 (71,78; 83,2)	25,90 (14,04; 57,12)	0,03
Моноциты промежуточные, 12±1 сут.	65,32 (37,63; 104,65)	42,09 (17,28; 44,1)	0,22
Моноциты неклассические, 1 сут.	20,71 (8,58; 42,51)	21,56 (11,40; 34,18)	1,00
Моноциты неклассические, 3 сут.	31,04 (14,49; 35,88)	21,70 (19,38; 23,25)	0,69
Моноциты неклассические, 12±1 сут.	42,25 (19,08; 43,8)	17,69 (16; 22,05)	0,15

Сокращение: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

те по сравнению с пациентами с целевыми значениями HbA_{1c}. Группы не различались по частоте встречаемости острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, тяжести поражения коронарного русла, проценту реваскуляризации симптом-связанной коронарной артерии (табл. 1).

Примерно в половине случаев пациенты обеих групп принимали на догоспитальном этапе пероральные сахароснижающие препараты. В группе с целевыми значениями HbA_{1c} пациентам чаще была назначена гипогликемическая диета без медикаментозной терапии: 26 (34%) человек vs 5 (11%) пациентов, соответственно (p=0,009).

По данным эхокардиографии у пациентов с некорригированными значениями HbA_{1c} были существенно выше показатели ИММ ЛЖ, а уровень ФВ ЛЖ не различался между группами.

У пациентов с некорригированным уровнем HbA_{1c} определялась значительно более высокая ги-

пергликемия при поступлении. Уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации, определенные при поступлении, были сопоставимы в обеих группах, несмотря на возрастные различия групп.

Учитывая значительную долю пациентов с уровнем HbA_{1c}, превышающим целевые значения, среди больных с СД2, были оценены изменения субпопуляционного состава моноцитов за время госпитализации у пациентов с целевыми значениями HbA_{1c} и с повышенным HbA_{1c} (табл. 2).

Уровень CD16(-) моноцитов существенно не различался между группами. Число CD16(+) моноцитов в 1 сут. ИМ было значительно выше у пациентов с корригированным уровнем HbA_{1c}. На 3 сут. уровень CD16(+) моноцитов не различался. Однако отношение числа CD16(-) моноцитов к уровню CD16(+) моноцитов было в группе пациентов с целевыми значениями HbA_{1c} на 3 сут. ИМ ниже по сравнению с другой группой.

Таблица 4

**Оценка факторов, влияющих на уровень "промежуточных" моноцитов на 3 сут. ИМ.
Результаты одномерного ковариационного анализа**

Фактор	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средние квадраты	F	p
Возраст	1801,815	1	1801,815	1,638	0,237
Корригированный/некорригированный уровень HbA _{1c}	7297,385	1	7297,385	6,634	0,033
Ошибка	8800,015	8	1100,002	–	–

Сокращение: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 5

**Особенности моноцитарного ответа у пациентов с ИМ и СД2
в зависимости от достижения целевых значений HbA_{1c} и возраста пациентов, кл/мкл, Ме (25%; 75%)**

Показатель	Достигнуты целевые значения HbA _{1c} , n=76		p	HbA _{1c} выше целевых значений, n=45		p
	До 70 лет	71 год и старше		До 70 лет	71 год и старше	
	CD16(-) моноциты, 1 сут.	897,07 (703,01; 942,05)		827,41 (489,72; 1024,24)	1,00	
CD16(-) моноциты, 3 сут.	788,68 (595,43; 937,32)	581,03 (449,28; 850,45)	0,48	599,72 (556,83; 754,32)	724,43 (584,46; 798,25)	0,52
CD16(-) моноциты, 5 сут.	619,20 (551,88; 702,88)	768,92 (565,08; 792,90)	0,44	767,85 (443,12; 928,76)	691,05 (335,4; 813)	0,57
CD16(-) моноциты, 12±1 сут.	517,65 (375,68; 637)	523,93 (426,6; 586,305)	0,79	558,26 (388,86; 626,94)	598,35 (399,74; 742,14)	0,66
CD16(+) моноциты, 1 сут.	60,63 (27,24; 97,5)	48,84 (41,23; 88,04)	0,82	40,33 (29,24; 49,29)	41,69 (37,94; 48,66)	0,71
CD16(+) моноциты, 3 сут.	104,55 (63,64; 149,7)	55,20 (36,92; 76,59)	0,03	42,24 (28,2; 76,36)	67,98 (59,16; 81,37)	0,27
CD16(+) моноциты, 5 сут.	62,31 (47,52; 75,21)	60,39 (44,55; 91,18)	1,00	58,22 (27; 71,34)	71,00 (28,80; 74,80)	0,69
CD16(+) моноциты, 12±1 сут.	45,05 (29,2; 87,33)	52,63 (30,63; 87,42)	0,65	37,87 (26,00; 50,63)	43,67 (41,58; 66,12)	0,28
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 1 сут.	10,91 (9,61; 15,49)	11,83 (10,03; 19,90)	0,60	14,04 (10,26; 19,60)	15,55 (10,73; 20,46)	0,94
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 3 сут.	7,61 (4,64; 10,95)	8,34 (7,00; 13,17)	0,22	15,75 (7,54; 21,27)	9,88 (8,90; 11,74)	0,67
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 5 сут.	11,49 (7,24; 11,61)	12,62 (7,94; 15,29)	0,58	12,15 (9,68; 24,85)	11,45 (9,24; 11,65)	0,47
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 12±1 сут.	10,36 (6,58; 14,93)	10,88 (6,21; 13,95)	0,84	12,45 (9,69; 18,63)	10,29 (8,29; 12,09)	0,23

Сокращение: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

В связи с тем, что популяция моноцитов неоднородна и существует "переходная" промежуточная форма — моноциты CD16(+)CD14(+), — нами была проведена дифференцировка трех субпопуляций (табл. 3).

Число "классических" и "неклассических" моноцитов в обеих группах существенно не различалось на протяжении всего наблюдения. У пациентов с корригированным уровнем HbA_{1c} уровень "промежуточных" CD14(+)CD16(+) моноцитов на 3 сут. ИМ был выше по сравнению с пациентами с повышенным HbA_{1c}: 74,82 (71,78; 83,2) кл/мкл vs 25,9 (14,04; 57,12) кл/мкл, p=0,03. Нами был проведен ковариационный анализ для оценки возможного влияния ковариаты — возраста — на уровень "промежуточных" моноцитов на 3 сут. ИМ (табл. 4). По результатам одномерного ковариационного анализа статистически значимого влияния возраста на уровень "промежуточных" моноцитов на 3 сут. ИМ выявлено не было, в отличие от фактора принадлежности к одной из групп по уровню контроля HbA_{1c}: F=1,638 (p=0,237) vs F=6,634 (p=0,033).

Учитывая возрастные различия между группами, было проведено сравнение моноцитарного ответа в зависимости от возраста пациентов. Медиана возраста среди пациентов с СД2 составила 71 год. Каждая группа пациентов была разделена на две возрастные подгруппы: 1 — до 70 лет включительно и 2 — 71 год и старше (табл. 5).

Среди пациентов с некорригированным уровнем HbA_{1c} возрастных различий в показателях моноцитарного ответа выявлено не было.

Среди пациентов с целевыми значениями HbA_{1c} обращает на себя внимание существенно более высокий уровень CD16(+) моноцитов на 3 сут. ИМ у пациентов моложе 71 года: 104,55 (63,64; 149,7) кл/мкл vs 55,20 (36,92; 76,59) кл/мкл, p=0,03. При этом уровень CD16(-) моноцитов и соотношение субпопуляций моноцитов в зависимости от возраста не различались в этой группе пациентов.

Обсуждение

Развитие СД2 ассоциировано с возрастом, хотя в мире наблюдается рост заболеваемости среди

более молодых групп населения [8]. В настоящем исследовании преобладают лица старше 60 лет. Однако группы с корригированным и некорригированным уровнем HbA_{1c} существенно различаются по возрасту, выраженности макрососудистых осложнений, метаболических нарушений и особенностям иммунного ответа при ИМ. Известно, что атеросклероз — это процесс, прогрессирующий с возрастом. В данном исследовании более молодые пациенты с некорригированным уровнем HbA_{1c} имели такой же отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, связанным с атеросклерозом, как и пациенты значительно более старшего возраста с корригированным уровнем HbA_{1c} . У пациентов с нецелевыми значениями HbA_{1c} первый ИМ гораздо раньше в более молодом возрасте. Таким образом, высокая гипергликемия является чрезвычайно мощным фактором, ассоциированным с ранним развитием ИМ. Также полученные данные свидетельствуют о том, что популяция пациентов с СД2 неоднородна, и, по-видимому, имеются подгруппы разного возраста с различным метаболическим профилем, отличающиеся по риску развития ИМ. Согласно полученным результатам у более молодых пациентов с некорригированным уровнем HbA_{1c} были более выражены метаболические нарушения: высокий индекс атерогенности, высокий уровень триглицеридов, — более выраженные явления гипертрофии миокарда ЛЖ, несмотря на более молодой возраст. Также в этой группе пациентов чаще требовалось назначение инсулина. Полученные данные свидетельствуют о том, что недостаточный контроль гликемии у пациентов с СД2, несмотря на более молодой возраст, ассоциирован с более выраженными явлениями атеросклероза и более ранним развитием ИМ. Такие результаты не противоречат данным других исследований пациентов с СД2, где было показано, что ассоциированный с возрастом СД2 характеризуется менее выраженными метаболическими нарушениями [9] по сравнению с СД2 у более молодых лиц, для которых характерны ожирение и высокие уровни гликемии.

Течение ИМ сопряжено с развитием асептической воспалительной реакции, в результате которой повышается уровень моноцитов в периферической крови. Популяция моноцитов неоднородна. По наличию на поверхности кластеров дифференцировки CD14 и CD16 моноциты минимально разделяют на две субпопуляции: CD14(+)CD16(-) и CD14(-)CD16(+). Вопрос о происхождении и созревании различных подтипов моноцитов до сих пор остается не до конца решенным. Нет абсолютной ясности, дифференцируются ли CD16(-) и CD16(+) моноциты сразу в зонах роста или меняют свой фенотип в процессе онтогенеза, и что влияет на смену их фенотипа [10]. По современным представлениям, скорее все-

го, образование нескольких субпопуляций моноцитов связано с нарастающей экспрессией фактора цитотоксичности CD16. Регуляция этого процесса чрезвычайно сложна. С одной стороны, в ней заинтересованы практически все иммунные клетки (NK-клетки, Т-лимфоцитов, нейтрофилы, а также В-лимфоциты), с другой — многие факторы, включая гипергликемию, а также различные патологические состояния могут влиять на скорость и объемы дифференцировки моноцитов [11]. Этим может объясняться то, что исследования разных групп пациентов и здоровых индивидов дают противоречивые и трудно сопоставимые между собой результаты о свойствах и функции моноцитов, в большей степени это касается CD16(+) моноцитов. CD16(+) моноциты ассоциированы как с выработкой значительного количества провоспалительных медиаторов, так и сопряжены с процессами репарации в зоне некроза миокарда, т.к. также вырабатывают интерлейкин-10 [7]. Это потребовало поиска других маркеров дифференцировки моноцитов. Было показано, что по уровню экспрессии CD14 и CD16 популяцию моноцитов можно дифференцировать на три субпопуляции, отличающиеся по экспрессии CCR2 (рецептор к моноцитарному хемоаттрактантному белку), с различными свойствами: "классические" CD14(++)CD16(-)CCR2(+) с высокой фагоцитарной активностью, "промежуточные" CD14(++)CD16(+)CCR2(+) с выраженными провоспалительными свойствами и "неклассические" CD14(-)CD16(++)CCR2(-) [7]. "Промежуточные" моноциты в остром периоде ИМ (при поступлении в стационар) ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [12].

При ИМ имеет место закономерная динамика числа моноцитов различных субпопуляций. Было показано, что на 3 сут. наблюдается пик CD16(-) моноцитов, а к 5 сут., когда разворачиваются процессы репарации, нарастают CD16(+) моноциты. В настоящем исследовании наблюдается более сглаженная динамика CD16(-) и CD16(+) моноцитов в 1-5 сут. ИМ. При этом на 3 сут. ИМ число CD16(+) моноцитов значительно выше у пациентов с корригированным уровнем гликемии, при этом также повышено число CD14(++)CD16(+) "промежуточных" моноцитов в этой группе пациентов, что могло бы быть связано с более старшим возрастом больных. В отсутствии патологии соотношение субпопуляций моноцитов может меняться с возрастом в сторону преобладания CD16(+) моноцитов [13]. Однако по полученным нами данным при анализе возрастных особенностей моноцитарного ответа в группах больных было выявлено, что, напротив, число CD16(+) моноцитов на 3 сут. ИМ было значительно выше среди пациентов с корригированным HbA_{1c} у больных моложе 70 лет по сравнению с пациентами более старшего возраста.

Значительное количество исследований свидетельствует о взаимном влиянии хронической гипергликемии и системы моноцитов. Особое внимание уделяют CD16(+) моноцитам и, в частности, "промежуточным" моноцитам, с которыми связывают неблагоприятный прогноз и более выраженное постинфарктное ремоделирование миокарда у пациентов с СД2 [11]. В настоящем исследовании полученные результаты свидетельствуют о более низких показателях CD16(+) моноцитов в 1-3 сут. ИМ у пациентов с некорригированным уровнем HbA_{1c} и у пациентов старше 71 года с целевыми значениями HbA_{1c}. В большинстве ранее выполненных исследований [14, 15] не оценивали особенности моноцитарного ответа в подгруппах пациентов с СД2, хотя популяция пациентов с СД2 гетерогенна, или не включали пациентов с ИМ. Это может обуславливать противоречивость полученных данных. Так, в исследовании Fadini GP, et al. [14] у пациентов с СД2 выявлено снижение числа CD16(+) моноцитов по сравнению с пациентами без СД. А в исследовании Min D, et al. [15] было показано, что CD16(+) моноциты также были значительно ниже у пациентов с микро- и макрососудистыми осложнениями СД2 по сравнению с пациентами с СД2 без осложнений вне зависимости от длительности СД. Полученные нами данные в целом согласуются с результатами Min D, et al., в котором проводилось сравнение подгрупп пациентов с ИМ и было показано, что на реактивность моноцитарной системы могут оказывать влияние возраст, тяжесть метаболических нарушений, длительно предшествующая гипергликемия [15].

Результаты проведенного нами ковариационного анализа свидетельствуют о том, что по сравнению с возрастом пациента степень контроля HbA_{1c} оказывает больше влияния на показатели моноцитарного ответа. Данные литературы указывают на тесную связь между гликемией и риском развития осложнений СД, с одной стороны, и выраженностью воспалительной реакции — с другой, вне зависимости

сти от возрастной группы. В исследовании Bilgin S, et al. было показано, что такие маркеры воспаления, как моноцитарно-лимфоцитарное соотношение, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, С-реактивный белок, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α коррелируют с HbA_{1c}, ассоциированы с более слабым контролем гликемии и более тяжелым течением СД2. При этом показатели воспалительной реакции были выше у пациентов с недостаточным контролем течения СД2 во всех возрастных группах [16]. Результаты исследования пациентов старше 60 лет демонстрируют более высокие показатели сосудистого воспаления (С-реактивный белок, sVCAM-1) у пациентов с СД2 и умеренными когнитивными нарушениями по сравнению с пациентами с СД2 без явлений энцефалопатии и здоровыми индивидами [17]. Таким образом, недостаточный контроль гликемии при СД2 оказывает влияние на проявления воспалительной реакции. Адекватный контроль гликемии у пациентов с СД2 необходим в т.ч. и для предотвращения гиперактивации воспалительных процессов, что имеет значение в любых возрастных группах.

Заключение

Среди пациентов с ИМ течение СД2 с некорригированными показателями HbA_{1c} ассоциировано с более молодым возрастом, более выраженной дислипидемией и ранним развитием макрососудистых осложнений, а воспалительная реакция в остром периоде ИМ характеризуется депрессией CD16(+) звена моноцитарного ответа. У пациентов с СД2 и целевыми значениями HbA_{1c} по сравнению с пациентами с некорригированным HbA_{1c} воспалительная реакция при ИМ сопровождается более высокими показателями CD16(+) моноцитов в 1 и 3 сут. ИМ, что более характерно для лиц моложе 71 года.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kologrivova IV, Suslova TE, Vinnitskaya IV, et al. Immunoregulatory imbalance and functional state of the heart in the patients with diabetes mellitus type 2. *Medical Immunology*. 2018;20(6):833-46. (In Russ.) Кологривова И.В., Сусллова Т.Е., Винницкая И.В. и др. Иммунорегуляторный дисбаланс и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):833-46. doi:10.15789/1563-0625-2018-6-833-846.
- Younus M, Fan W, Harrington DS, et al. Usefulness of a Coronary Artery Disease Predictive Algorithm to Predict Global Risk for Cardiovascular Disease and Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2019;123(5):769-75. doi:10.1016/j.amjcard.2018.11.044.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th Edition (revised). *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1). (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск (дополненный). *Сахарный диабет*. 2019;22(S1). doi:10.14341/DM22S1.
- Mikhailchik EV, Lipatova VA, Basyreva LYU, et al. Hyperglycemia and some aspects of leukocytes' activation in vitro. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;170(12):734-8. (In Russ.) Михальчик Е.В., Липатова В.А., Басырева Л.Ю. и др. Гипергликемия и особенности активации лейкоцитов in vitro. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;170(12):734-8. doi:10.47056/0365-9615-2020-170-12-734-738.
- Flynn MC, Kraakman MJ, Tikellis C, et al. Transient Intermittent Hyperglycemia Accelerates Atherosclerosis by Promoting Myelopoiesis. *Circ Res*. 2020;127(7):877-92. doi:10.1161/circresaha.120.316653.
- Chaulin AM, Grigorieva YuV, Pavlova TV, et al. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3923. (In Russ.) Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Павлова Т.В. и др. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3923. doi:10.15829/1560-4071-2020-3923.
- Galstyan KO, Nedosugova LV, Nikiforov NG, et al. Significance of M1 and M2 polarization of monocytes-macrophages in the blood for atherosclerosis risk assessment in type 2 diabetes comparing with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(12):21-5. (In Russ.) Галстян К.О., Недосугова Л.В., Никифоров Н.Г. и др. Значение определения M1 и M2 поляризации моноцитов-макрофагов крови в оценке риска развития атеросклероза при сахарном диабете 2 типа по сравнению с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(12):21-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-12-21-25.

8. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-59. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59. doi:10.14341/DM9686.
9. Lebedeva OK, Kukharchick GA, Gaikovaya LB. The assessment of phenotype and specifics of inflammatory response in patients with type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction in different age groups. *Vestnik Surgu. Medicina*. 2021;4(50):31-9. (In Russ.) Лебедева О.К., Кухарчик Г.А., Гайковая Л.Б. Оценка фенотипа и особенностей воспалительного ответа пациентов разных возрастных групп с сахарным диабетом второго типа и острым инфарктом миокарда. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021;4(50):31-9. doi:10.34822/2304-9448-2021-4-31-39.
10. van der Laan AM, Hirsch A, Lourens FHJ, et al. A proinflammatory monocyte response is associated with myocardial injury and impaired functional outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: monocytes and myocardial infarction. *Am Heart J*. 2012;163(1):57-65.e2. doi:10.1016/j.ahj.2011.09.002.
11. Lu W, Zhang Z, Fu C, et al. Intermediate monocytes lead to enhanced myocardial remodelling in STEMI patients with diabetes. *Int Heart J*. 2015;56(1):22-8. doi:10.1536/ihj.14-174.
12. Seropian IM, Sonnino C, Van Tassell BW, et al. Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(4):382-95. doi:10.1177/2048872615568965.
13. Groarke EM, Young NS. Aging and Hematopoiesis. *Clinics in geriatric medicine*. 2019;35(3):285-93. doi:10.1016/j.cger.2019.03.001.
14. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Boscaro E, et al. An unbalanced monocyte polarisation in peripheral blood and bone marrow of patients with type 2 diabetes has an impact on microangiopathy. *Diabetologia*. 2013;56(8):1856-66. doi:10.1007/s00125-013-2918-9.
15. Min D, Brooks B, Wong J, et al. Alterations in Monocyte CD16 in Association with Diabetes Complications. *Mediators of Inflammation*. 2012;2012:649083. doi:10.1155/2012/649083.
16. Bilgin S, Aktas G, Zahid Kocak M, et al. Association between novel inflammatory markers derived from hemogram indices and metabolic parameters in type 2 diabetic men. *The Aging Male*. 2020;23(5):923-7. doi:10.1080/13685538.2019.1632283.
17. Hosny SS, Bahaaeldin MA, Khater SM, et al. Role of inflammatory markers in elderly type 2 diabetic patients with mild cognitive impairment. *Current Diabetes Reviews*. 2019;15(3):247-53. doi:10.2174/1573399814666180423113341.