

УДК 616.12-005.4-092-076

ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

© М. А. Хвисяк

Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о ключевой роли воспаления в развитии атеросклеротического поражения и его осложнений. Сочетание ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа приводит к взаимоусиливающему эффекту в отношении увеличения смертности больных. Полагают, что новые маркеры воспаления могут быть предикторами развития ишемической болезни сердца у лиц с бессимптомным атеросклерозом

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, воспаление, биомаркеры воспаления

The prevalence of coronary disease among adult population of Ukraine is 9 %. This parameter increases with age and is 5–7 % at the age of 45–64 years and 10–14 % at the age of 65–84 years. In 2011 52 mln of European people at the age of 20–79 years suffered from diabetes mellitus and, according to prognostications of Diabetes International Federation, this rate will increase till 2030 up to 64 mln. People with coronary disease and concomitant diabetes mellitus are more inclined to the proinflammatory changes and thrombus creation comparing with ones, who do not suffer from diabetes mellitus. At present it is known, that inflammation plays the important role in atherogenesis, including initiation, development of the vascular wall injury, atheroma instability and appearance of thrombotic complications.

Atherosclerosis is considered as the long-term, torpid chronic inflammation in vascular intima. Such conception explains the connection between inflammation mediators and risk factors of atherosclerosis development. The changes of basal level of the new inflammation markers (Galectin-3, P-selectin) in patients with CD in combination with diabetes mellitus type 2 remains unstudied for today;

The aim of research is the study of the role of new pathogenetic markers of inflammation in patients with coronary disease and concomitant diabetes mellitus, elaboration of the methods of their correction, elaboration of the new approaches to therapy using the received results

Keywords: atherosclerosis, coronary disease, diabetes mellitus type 2, inflammation, inflammation markers

1. Введение

Распространенность ишемической болезни (ИБС) среди взрослого населения в Украине составляет 9 %. Этот показатель увеличивается с возрастом и составляет 5–7 % в возрасте 45–64 года и 10–14 % в возрасте 65–84 года.

Распространенность сахарного диабета среди взрослого населения в Украине составляет 3 %. У больных с сахарным диабетом ИБС диагностируется в 4 раза чаще, чем у людей того же возраста без диабета. Согласно данным статистики, около 80 % больных сахарным диабетом 2 типа умирают вследствие ишемической болезни сердца и развившегося инфаркта миокарда [1].

Сочетание ИБС и сахарного диабета 2 типа приводит к взаимоусиливающему эффекту в отношении увеличения смертности больных [2]. Так как наблюдается линейная связь сердечно-сосудистого риска и уровня гликемии, по данным многочисленных исследований стало известно, что гликированные эндопродукты (AGE) являются ключевым фактором в дестабилизации атеросклеротических бляшек, что в свою очередь становится пусковым механизмом развития острого коронарного синдрома. Существует каскад вызываемый воспалением и приводящий к снижению GLO-1, methylglyoxal- и акку-

муляции AGE с развитием апоптоза. Таким образом, AGEs могут действовать как медиаторы прогрессирования стабильной атеросклеротической бляшки в нестабильную, что открывает новые возможности в терапии сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Длительное время атеросклероз рассматривали как заболевание, обусловленное нарушениями метаболизма и транспорта липидов [4, 5].

Большую роль в атерогенезе, включая инициацию, развитие повреждения сосудистой стенки, нестабильность атеромы и возникновение тромботических осложнений, играет воспаление [6].

Атеросклероз рассматривается как длительное, вялотекущее хроническое воспаление в интиме сосуда. Такая концепция делает понятной связь между медиаторами воспаления и факторами риска развития атеросклероза [7].

2. Обоснование исследования

По мнению некоторых авторов, изучение новых биомаркеров воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа является крайне важным вопросом, так как маркеры воспаления могут быть предикторами развития ИБС у лиц с бессимптомным атеросклерозом [8]. Более того в многочисленных исследованиях доказано, что

степень активности воспалительного процесса коррелирует с тяжестью поражения и исходами у больных с ИБС [9].

Ранее в исследовании FraminghamHeartStudy изучалась взаимосвязь и прогностическое значение 11 биомаркеров воспаления в отношении развития кардиоваскулярных катастроф и кардио-васкулярной смертности в когорте 3035 участников в течение 8,9 лет наблюдения [10].

Нами впервые изучены изменения базального уровня новых биомаркеров воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, а также взаимосвязь с липидным, углеводным обменом, классическими маркерами воспаления. На основании полученных результатов будет разработана оценка мультимаркерного подхода и новый подход к терапии у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа.

3. Цель исследования

Изучить взаимосвязь уровня новых биомаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 с течением ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

4. Материалы и методы исследования

Было обследовано 73 больных на базе Харьковской городской клинической больницы № 8 и Харьковской городской клинической больницы № 7. Большинство обследованных составляли мужчины – 58,9 % (43 человека), 41,1 % (30 человек) составили женщины. Возраст больных находился в диапазоне от 38 до 89 лет и в среднем составил (62±7) лет.

Для постановки диагноза ИБС использовалась классификация Украинской ассоциации кардиологов. Диагноз ИБС установлен на основании тщательного клинического обследования больных, сбора анамнеза, лабораторных исследований (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, липидный спектр, уровень гликемии натощак, определение уровней гликозилированного гемоглобина). Всем больным проводили измерение артериального давления, УЗИ сердца, ЭКГ, а также изучались уровни новых биомаркеров воспаления в плазме: Галектина-3 и Р-селектина у больных с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Группу контроля составили 30 человек с ИБС без сопутствующего сахарного диабета.

Кроме общепринятых методов обследования в процессе выполнения работы на базе «Центральной научно-исследовательской лаборатории» ХМАПО.

Для количественного определения Р-селектина был использован набор реагентов «Humans P-selectin Platinum ELISA». Минимальная определяемая концентрация Р-селектина составляла 0,2 нг/мл. Для количественного определения человеческого Галектина-3 был использован набор «Человеческий Галектин-3 Elisa». Минимальная определяемая концентрация Галектина-3 составляла 0,12 нг/мл. Проведение теста. Цельная кровь – 5 мл. Забор материала

(крови) осуществляется в вакуумную систему с блоком реакции свертывания крови. Цельная кровь должна быть доставлена в лабораторию в течение 2-х часов при температуре 2–8 °С.

Срок хранения образцов составлял не более 48 ч. при температуре 2–8 °С, замороженные образцы допускалось хранить в течение 6 мес. при температуре –20 °С. Сильно гемолизированные или липемические образцы не использовались.

Для количественного определения высокочувствительного СРБ был использован набор реагентов «СРБ-ИФА-Бест (высокочувствительный)». Определяемая концентрация СРБ составляла 0,1–10 мг/л. Специфичность анализа обеспечивалась использованием моноклональных антител, обладающих высокой специфичностью к СРБ. Срок хранения образцов составлял не более 48 ч. при температуре 2–8 °С, замороженные образцы допускалось хранить в течение 6 мес. при температуре –20 °С. Сильно гемолизированные или липемические образцы не использовались.

Статистический анализ данных проводился при помощи компьютерной программы «Microsoft Office Excel 2013». Данные в таблицах представлены в виде $X \pm S^X$. Проведен корреляционный анализ полученных данных.

5. Результаты исследования

Изучены уровни в плазме новых биомаркеров воспаления: Галектина-3 и Р-селектина у больных с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. В качестве стандартного маркера системного воспаления у обследованных больных использовался уровень в плазме высокочувствительного СРБ.

В целом, в группе обследованных больных с верифицированной ишемической болезнью сердца средний уровень Галектина-3 в плазме составил 12,21±5,46 нг/мл, а Р-селектина 90,00±46,50 нг/мл (табл. 1)

Таблица 1
Уровни биомаркеров воспаления в плазме больных с ИБС с наличием и отсутствием сопутствующего сахарного диабета (M+m)

Группы пациентов	Р-селектин (нг/мл)	Галектин-3 (нг/мл)	hs-СРБ (мг/л) описать в методах исследования
ИБС в сочетании с СД 2 типа (n=43)	95,1±49,9	12,1±5,6	5,2±3,7
ИБС без сопутствующего СД 2 типа (n=30)	79,3±38,2*	12,4±5,3	7,8±4,5*
Всего (n=73)	90,0±46,5	12,2±5,4	6,18±4,23

Примечание: * – $p < 0.05$ достоверность различий между группами больных с наличием или отсутствием сопутствующего сахарного диабета

При анализе уровней биомаркеров воспаления в подгруппах больных с наличием или отсутствием

сопутствующего сахарного диабета выявлен более высокий уровень Р-селектина в подгруппе больных с сопутствующим сахарным диабетом по сравнению с подгруппой больных с отсутствием СД (95,1+49,9 и 79,3+38,2, $p < 0.05$, соответственно). В тоже время уровни Галектина-3 в плазме не отличались в подгруппе больных с сопутствующим сахарным диабетом по сравнению с подгруппой больных с отсутствием СД (12,1+5,6 нг/мл и 12,4+5,3 нг/мл соответственно), а уровень hs-СРБ был выше в подгруппе больных с ИБС без сопутствующего сахарного диабета по сравнению с подгруппой больных, у которых выявлено сочетание ИБС и сахарного диабета (7,8+4,5 и 5,2+3,7 мг/л, $p < 0.05$, соответственно). Анализ взаимосвязи биомаркеров воспаления с уровнем гликемии натощак позволил выявить сильную достоверную корреляцию с уровнем Р-селектина $r = 0.301$, $p = 0.018$ (рис. 1).

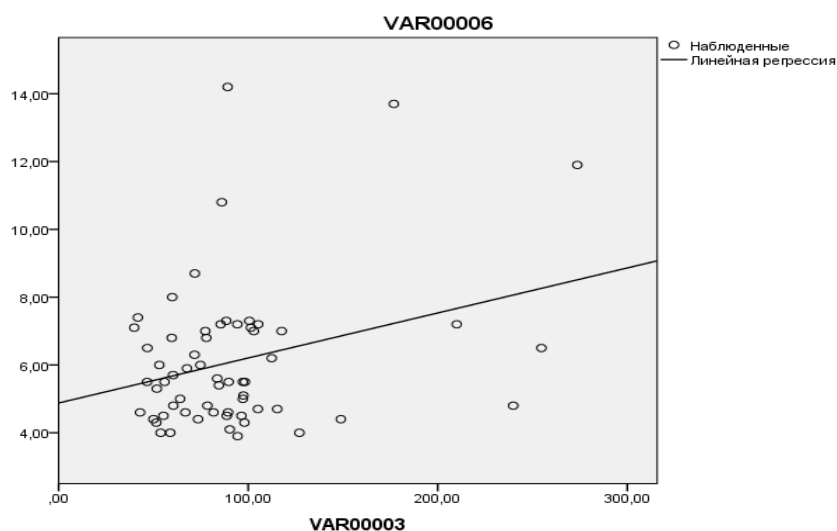


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнями в плазме Р-селектина и гликемией натощак у больных с ишемической болезнью сердца

Корреляционные взаимосвязи между уровнем Галектина-3 и гликемией натощак отсутствовали, также как и взаимосвязи с уровнем hs-СРБ. Таким образом, если Р-селектин и hs-СРБ демонстрировали связь с наличием у больных ишемической болезнью сердца сопутствующего сахарного диабета, то для Галектина-3 такая взаимосвязь отсутствовала.

6. Обсуждение результатов исследования

Сравнивая полученные результаты исследования в основной и контрольной подгруппах мы обратили внимание на следующее: уровень Р-селектина в подгруппе больных с сопутствующим сахарным диабетом выше по сравнению с подгруппой больных с отсутствием СД. Анализ взаимосвязи биомаркеров воспаления с уровнем гликемии натощак позволил выявить сильную достоверную корреляцию с уровнем Р-селектина, что свидетельствует о преимущественной роли активации тромбоцитов в системном воспалении.

В то же время уровни Галектина-3 в плазме не отличались в подгруппе больных с сопутствующим сахарным диабетом по сравнению с подгруппой больных с отсутствием СД, а уровень hs-СРБ был выше в подгруппе больных с ИБС без сопутствующего сахарного диабета по сравнению с подгруппой больных, у которых выявлено сочетание ИБС и сахарного диабета, также отсутствовала взаимосвязь этих биомаркеров с уровнем гликемии натощак.

Таким образом, достоверная взаимосвязь уровня Р-селектина в плазме больных с ИБС и сопутствующим СД 2 типа и уровня гликемии натощак создает предпосылки для получения, с помощью этого биомаркера, дополнительной прогностической информации у таких пациентов по сравнению со стандартными биомаркерами воспаления, в то время как Галектин-3 требует дальнейшего изучения.

7. Выводы

1. У больных с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа наблюдается увеличение уровня Р-селектина при отсутствии изменений Галектина-3, что вероятно свидетельствует о преимущественной роли активации тромбоцитов в системном воспалении.

2. Достоверная взаимосвязь уровня Р-селектина в плазме больных с ИБС и сопутствующим СД 2 типа и уровня гликемии натощак создает предпосылки для получения с помощью этого биомаркера дополнительной прогностической информации у таких пациентов по сравнению со стандартными биомаркерами воспаления, (в качестве стандартного маркера системного воспаления у обследованных больных использовался уровень в плазме высокочувствительного СРБ) в то время как Галектин-3 требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Коваленко, В. М. Демографічні показники здоров'я населення України [Текст]: аналіт.-стат. пос. / В. М. Коваленко. – Київ, 2014.
2. Stokes, K. Y. Platelets: a critical link between inflammation and microvascular dysfunction [Text] / K. Y. Stokes, D. N. Granger // The Journal of Physiology. – 2012. – Vol. 590, Issue 5. – P. 1023–1034. doi: 10.1113/jphysiol.2011.225417
3. Paneni, F. Advanced glycation endproducts and plaque instability: a link beyond diabetes [Text] / F. Paneni, F. Cosentino // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, Issue 17. – P. 1095–1097. doi: 10.1093/eurheartj/eh454
4. Mensah, G. A. An overview of cardiovascular disease burden in the United States [Text] / G. A. Mensah, D. W. Brown // Health Affairs. – 2007. – Vol. 26, Issue 1. – P. 38–48. doi: 10.1377/hlthaff.26.1.38

5. Wang, Y. The relationship between microalbuminuria and coronary artery lesions [Text] / Y. Wang, Y. Li // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2007. – Vol. 46, Issue 12. – P. 981–983.

6. Celermajer, D. S. Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection [Text] / D. S. Celermajer, C. K. Chow, E. Marijon, N. M. Anstey, K. S. Woo // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 60, Issue 14. – P. 1207–1216. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.074

7. Szmítko, P. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I [Text] / P. Szmítko // Circulation. – 2003. – Vol. 108, Issue 16. – P. 1917–1923. doi: 10.1161/01.cir.0000089190.95415.9f

8. Pant, S. Inflammation and Atherosclerosis–Revisited [Text] / S. Pant, A. Deshmukh, G. S. GuruMurthy, N. V. Pothineni, T. E. Watts, F. Romeo, J. L. Mehta // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. – 2013. – Vol. 19, Issue 2. – P. 170–178. doi: 10.1177/1074248413504994

9. Duivenvoorden, R. Relationship of serum inflammatory biomarkers with plaque inflammation assessed by FDG PET/CT [Text] / R. Duivenvoorden, V. Mani, M. Woodward, D. Kallend, G. Suchankova, V. Fuster et. al. // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 6, Issue 10. – P. 1087–1094. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.009

10. Pant, R. Pathophysiology of coronary vascular remodeling [Text] / R. Pant, R. Marok, L. W. Klein // Cardiology in Review. – 2014. – Vol. 22, Issue 1. – P. 13–16. doi: 10.1097/crd.0b013e31829dea90

References

1. Kovalenko, V. M. (2014). Demografichni pokaznyki zdorovya naselenya Ukrainy. Kyiv.

2. Stokes, K. Y., Granger, D. N. (2012). Platelets: a critical link between inflammation and microvascular dysfunction.

The Journal of Physiology, 590 (5), 1023–1034. doi: 10.1113/jphysiol.2011.225417

3. Paneni, F., Cosentino, F. (2014). Advanced glycation endproducts and plaque instability: a link beyond diabetes. European Heart Journal, 35 (17), 1095–1097. doi: 10.1093/eurheartj/eh454

4. Mensah, G. A., Brown, D. W. (2007). An overview of cardiovascular disease burden in the United States. Health Affairs, 26 (1), 38–48. doi: 10.1377/hlthaff.26.1.38

5. Wang, Y., Li, Y. (2007). The relationship between microalbuminuria and coronary artery lesions. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 46 (12), 981–983.

6. Celermajer, D. S., Chow, C. K., Marijon, E., Anstey, N. M., Woo, K. S. (2012). Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. Journal of the American College of Cardiology, 60 (14), 1207–1216. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.074

7. Szmítko, P. (2003). New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. Circulation, 108 (16), 1917–1923. doi: 10.1161/01.cir.0000089190.95415.9f

8. Pant, S., Deshmukh, A., GuruMurthy, G. S., Pothineni, N. V., Watts, T. E., Romeo, F., Mehta, J. L. (2013). Inflammation and Atherosclerosis–Revisited. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 19 (2), 170–178. doi: 10.1177/1074248413504994

9. Duivenvoorden, R., Mani, V., Woodward, M., Kallend, D., Suchankova, G., Fuster, V. et. al. (2013). Relationship of serum inflammatory biomarkers with plaque inflammation assessed by FDG PET/CT. JACC: Cardiovascular Imaging, 6 (10), 1087–1094. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.009

10. Pant, R., Marok, R., Klein, L. W. (2014). Pathophysiology of coronary vascular remodeling. Cardiology in Review, 22 (1), 13–16. doi: 10.1097/crd.0b013e31829dea90

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Бильченко А. В.
Дата надходження рукопису 20.05.2016*

Хвисьюк Марія Алексеевна, аспірант, кафедра терапії та нефрології, Харківська медична академія післядипломного освіти, ул. Амосова, 58, г. Харків, Україна, 61176
E-mail: dr.khvytsiuk.mariia@gmail.com