

Взаимосвязь ингибитора активатора плазминогена и свободных жирных кислот с инсулинорезистентностью у больных инфарктом миокарда

¹Груздева О.В., ^{1,2}Барбараш О.Л., ³Акбашева О.Е., ³Федорова Т.С., ^{1,2}Паличева Е.И., ¹Кашталап В.В., ¹Дылева Ю.А., ²Силонова А.А., ¹Сионина Е.В., ¹Учасова Е.Г.

¹НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово
(директор — акад. РАМН Л.С. Барбараш)

²ГБОУ Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово
(ректор — д.м.н., проф. В.М. Ивойлов)

³ГБОУ Сибирский государственный медицинский университет, Томск
(ректор — акад. РАМН В.В. Новицкий)

Цель. Оценка динамики маркеров инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа (СД2) в острый и ранний восстановительный период заболевания.

Материал и методы. В исследование были включены 95 больных с ИМ и 60 пациентов с ИМ и СД2. Контрольную группу составили 30 человек. У всех обследуемых на 1-е и 12-е сутки развития ИМ определяли содержание свободных жирных кислот, глюкозы, С-пептида, инсулина в сыворотке и ингибитора активатора плазминогена в плазме крови. На 12-е сутки был определен постпрандиальный уровень гликемии, содержание инсулина и С-пептида через 2 часа после стандартного углеводного завтрака.

Результаты. Установлено, что течение ИМ сопровождается развитием инсулинорезистентности, характеризующейся постпрандиальной гликемией и инсулинемией, а также наличием повышенного уровня свободных жирных кислот и ингибитора активатора плазминогена.

Заключение. Определение метаболических маркеров инсулинорезистентности может представлять большое прогностическое значение для оценки риска острых коронарных событий и выбора тактики дальнейшего лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инфаркт миокарда, инсулинорезистентность, свободные жирные кислоты, ингибитор активатора плазминогена

Role of plasminogen activator inhibitor and free fatty acids in diagnosis of insulin resistance in patients with myocardial infarction

¹Gruzdeva O.V., ^{1,2}Barbarash O.L., ³Akbasheva O.E., ³Fedorova T.S., ^{1,2}Palicheva E.I., ¹Kashtalap V.V., ¹Dyleva Y.A., ²Silonova A.A., ¹Sionina E.V., ¹Uchasova E.G.

¹Research Institute of complex problems of cardiovascular disease RAMS, Kemerovo

²Kemerovskaya State Medical Academy, Kemerovo

³Siberian State Medical University, Tomsk

Aim. Evaluation of the dynamics of the markers of insulin resistance in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation with and without type 2 diabetes mellitus in the acute and early recovery period of the disease.

Materials and methods. The study included 95 patients with myocardial infarction and 60 patients with myocardial infarction and type 2 diabetes. The control group consisted of 30 persons. We all studied at 1st and 12th day of myocardial infarction was determined by the content of free fatty acids, glucose, C-peptide, insulin in serum and plasminogen activator inhibitor in blood plasma. In addition, the 12th day was determined postprandial glycemic, insulin and C-peptide 2h after a standard carbohydrate breakfast.

Results. It is established that during myocardial infarction accompanied by the development of insulin resistance, characterized by postprandial glycemia and insulinemia, as well as the presence of elevated levels of free fatty acids, plasminogen activator inhibitor.

Conclusion. The definition of metabolic markers of insulin resistance may be of great predictive capacity for assessing the risk of both acute coronary events and select tactics to further treatment.

Key words: type 2 diabetes mellitus, myocardial infarction, insulin resistance, free fatty acids, plasminogen activator inhibitor type-1

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, прежде всего, инфаркт миокарда (ИМ) является ведущей причиной смертности и инвалидизации населения развитых стран [1, 2]. Развитие ИМ является, как правило, следствием различной степени выраженности тромбоза в месте разрыва атеросклеротической бляшки и последующих дистальных тромбозов [1, 3]. Тромбообразование находится под контролем фибринолитической системы, которая в физиологических условиях препятствует окклюзии просвета сосуда. При патологических процессах развивающаяся недостаточность фибринолиза, т.е. дефицит плазминогена, его активаторов на фоне преобладания их ингибиторов может являться фактором риска развития атеротромбоза и ИМ. Существенное значение при заболеваниях сердечно-сосудистой системы имеет ингибитор

активатора плазминогена (ИАП-1). Результаты клинических исследований свидетельствуют о наличии ассоциаций между повышенным уровнем ИАП-1 и атеротромбозом [1, 3]. Более того, высокий уровень ИАП-1 в плазме крови рассматривают как предиктор ИМ [1]. Кроме регуляции фибринолиза ИАП-1 принимает участие в рецепции инсулина. ИАП-1 модулирует инсулиновую сигнализацию в фибробластах, предотвращая связывание витронектина с $\alpha v\beta 3$ рецепторами, которое, в свою очередь, снижает инсулин-индуцированное фосфорилирование протеинкиназы В [4]. В клинических исследованиях показано, что длительное назначение тиазолидиндионов, увеличивающих чувствительность к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и дислипидемией, достоверно снижает уровень ИАП-1 [5]. Результаты эпидемиологических

исследований свидетельствуют о наличии позитивных корреляционных зависимостей между содержанием в плазме крови ИАП-1 и маркерами инсулинорезистентности (ИР) [1, 6].

Согласно современным представлениям, характерной особенностью СД2 является ИР, которая рассматривается как важное звено патогенеза заболевания [6]. В общей и диабетической популяции ИР связана с кардиоваскулярными факторами риска, включающими гипергликемию, дислипотеинемия, артериальную гипертензию, ожирение, тромбоз и курение [6]. К настоящему времени в литературе опубликованы результаты целого ряда исследований, в которых выявлена связь ИР с признаками атеросклероза, ассоциация между ИР и кардиоваскулярным риском, как у женщин, так и мужчин [7].

Одним из ключевых патогенетических звеньев развития ИР является нарушение метаболизма свободных жирных кислот (СЖК) и повышение их концентрации в крови, что влияет на интенсивность утилизации глюкозы. Повышенный уровень СЖК считают более ранним маркером ИР, который появляется задолго до нарушения толерантности к глюкозе и развития СД2 [8]. СЖК традиционно рассматривают как основной метаболический ресурс для миокарда [9]. В физиологических условиях окисление СЖК обеспечивает сердцу до 70% АТФ, остальные энергопотребности удовлетворяются за счет окисления глюкозы. Интенсивность поступления СЖК в клетки миокарда определяется, прежде всего, их концентрацией в плазме. При ишемии основным метаболическим путем, обеспечивающим кардиомиоциты энергией, служит анаэробный гликолиз, поскольку окисление СЖК сопряжено с более высоким потреблением кислорода [9]. Предполагается, что данный феномен приводит к уменьшению утилизации СЖК и накоплению их в кровотоке [9]. Кроме того, в условиях гипоксии нарушается работа митохондриальных ферментов тканевого дыхания, что потенцирует образование активных форм кислорода, приводит к окислительной модификации липопротеи-

нов, индуцирует воспалительный процесс в эндотелии сосудов, способствует образованию атеросклеротических бляшек и прогрессированию ишемии [9]. В отсутствие ранней реперфузии обратимые вначале нарушения метаболизма неизбежно приобретают необратимый характер и приводят к гибели клетки [9]. Таким образом, анализ литературы позволяет сделать предположение о том, что ИАП-1 и СЖК могут участвовать в формировании ИР, которая является общепризнанным фактором риска ИБС. Выявление маркеров ИР при развитии ИМ может иметь важное значение для формирования терапевтической тактики с позиции стратификации риска развития осложнений у данной категории пациентов [9].

Целью работы явилась оценка динамики маркеров ИР у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST при наличии и отсутствии СД2 в острый и ранний восстановительный периоды заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 155 пациентов с острым ИМ (80 мужчин и 75 женщин), в возрасте 59–69 лет. Было сформировано 2 группы. Первая группа состояла из 95 больных острым ИМ без СД, во 2-ю группу вошли 60 больных ИМ и СД2. У 6 (10%) пациентов СД2 был выявлен впервые. Длительность СД2 составила в среднем $6,4 \pm 1,5$ лет. Контрольную группу составили 30 человек без заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Основные клинико-анамнестические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, наличию основных факторов риска ИБС, сопутствующих заболеваний, частоте развития клинических осложнений ИМ (табл. 1). В то же время в группе больных с наличием СД2 пациентов с избыточной массой тела было больше, чем в группе без диабетического анамнеза; средние значения индекса массы

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, n (%)			
Клинические показатели	пациенты с ИМ без СД2	пациенты с ИМ и СД2	уровень значимости
Избыточная масса тела	53 (56)	51 (85)	0,017
Артериальная гипертензия	72 (76)	51 (85)	0,863
Дислипидемия	80 (84)	60 (100)	
Курение	72 (76)	27 (45)	0,350
Отягощенный семейный анамнез ИБС	23 (24)	30 (50)	0,621
Сопутствующие заболевания			
ОНМК в анамнезе	4 (4)	9 (15)	0,627
Хронический бронхит	8 (8)	0	0,528
Бронхиальная астма	4 (4)	0	0,656
Язвенная болезнь	15 (16)	12 (20)	1,0
Хронический панкреатит	0	6 (10)	0,481
Хронический холецистит	4 (4)	3 (5)	1,0
Хронический пиелонефрит	27 (28)	21 (35)	1,0
Атеросклероз периферических артерий (стенозы, окклюзии)	72 (76)	42 (70)	0,658
Осложнения ИМ			
Острая левожелудочковая недостаточность при поступлении			
- I	76 (80)	48 (80)	0,732
- II	11 (12)	6 (10)	0,834
- III	0	6 (10)	0,481
- IV	8 (8)	0	0,528
Нарушения ритма	46 (48)	39 (65)	0,920
Гидроперикард	4 (4)	0	0,656
Гидроторакс	4 (4)	3 (5)	1,0
Застойная пневмония	4 (4)	3 (5)	1,0
Ранняя постинфарктная стенокардия	11 (12)	3 (5)	0,645
Рецидив ИМ (за период нахождения в стационаре)	8 (8)	3 (5)	0,789

тела (ИМТ) составили $30,2 \pm 1,03$ кг/м² и $26,4 \pm 0,8$ кг/м² соответственно ($p=0,017$).

Диагноз острого ИМ устанавливался согласно рекомендациям ВНОК 2007 г. на основании клинических, электрокардиографических (ЭКГ), эхокардиографических (Эхо-КГ) и биохимических характеристик этого заболевания. Критериями для включения в исследование были наличие болевого синдрома, не купирующегося приемом нитроглицерина, признаков ишемии, элевация сегмента ST на ЭКГ, повышение содержания кардиоспецифических маркеров: креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ), тропонина Т. Показатели максимального КФК-МВ, тропонина Т в обеих группах значимо не различались. Максимальный уровень КФК МВ был равен $94,03 \pm 17,9$ Ед/л у больных с СД2 и $137,64 \pm 41,1$ Ед/л у пациентов без СД2 ($p=0,916$); концентрация тропонина Т у больных с СД2 — $1,09 \pm 0,92$ нг/мл и больных без СД2 — $0,71 \pm 0,41$ нг/мл соответственно ($p=0,564$).

Критерии исключения пациентов из исследования: возраст пациента более 75 лет; наличие клинически значимой сопутствующей патологии (аутоиммунных заболеваний, заболеваний щитовидной железы, надпочечников); острый коронарный синдром, возникший как осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или операции коронарного шунтирования.

Q-образующий ИМ был диагностирован у 54 (90%) больных с СД2 и у 76 (80%) пациентов без диабетического анамнеза ($p=0,866$). Группы пациентов были сопоставимы по частоте возникновения госпитальных осложнений ИМ (табл. 1). 80% больных обеих групп не имели клинических признаков острой сердечной недостаточности, которую оценивали по классификации Killip T. (1967) при поступлении и во время госпитального периода наблюдения (табл. 1); в то же время более чем в 50% встречались нарушения ритма и проводимости сердца, выявленные на основании общепринятых критериев (Крыжановский В.А., 2001). Параметры структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) значимо не различались в обеих группах. Средние значения фракции выброса ЛЖ составили $51,25 \pm 1,85\%$ у пациентов с СД2 и $50,42 \pm 1,62\%$ у больных без СД2 ($p=0,598$); средние значения конечно-диастолического объема ЛЖ при наличии СД2 — $164,35 \pm 10,47$ мл и $156,43 \pm 7,18$ мл без такового ($p=0,649$); средние значения конечно-систолического объема ЛЖ у пациентов с СД2 — $79,71 \pm 8,32$ мл и $75,22 \pm 5,56$ мл у пациентов без СД2 соответственно ($p=0,702$).

Группы пациентов были сопоставимы по наличию коронарного атеросклероза: у пациентов обеих групп по результатам коронароангиографии при поступлении было выявлено многососудистое (больше 3 сосудов) поражение коронарного русла (76,5% — для пациентов с СД2 и 62,5% — для пациентов без СД2 ($p=0,857$)).

В качестве реперфузионной терапии применяли первичное ЧКВ инфаркт-зависимой артерии, а при наличии противопоказаний (технические сложности проведения ЧКВ) — системный тромболитический стрептокиназой в дозе 1,5 млн МЕ или консервативную терапию ИМ. Группы были сопоставимы по частоте проведения ЧКВ: 48 (80%) пациентов с СД2 и 91 (96%) пациент без диабетического анамнеза ($p=0,512$). Всем больным при отсутствии противопоказаний была назначена медикаментозная терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель, иАПФ, антиангинальные препараты назначали в соответствии со стандартной практикой. 36 пациентов с СД2 до развития ИМ принимали сахароснижающие препараты (ССП): 12 человек (33%) — препараты сульфонилмочевины (ПСМ), 12 человек (33%) — бигуаниды, 9 человек (25%) — ПСМ в комбинации с бигуанидами и 3 пациента (8%) принимали ингибитор дипептидилпептидазы-4 в комбинации с бигуанидом. У 18 из 60 пациентов коррекция гликемии про-

водилась с помощью диеты. У 6 пациентов СД2 был выявлен впервые.

Компенсацию СД2 оценивали по уровню гликированного гемоглобина (СД считался декомпенсированным при уровне HbA_{1c} более 7,5%, согласно рекомендациям European Diabetes Policy Group (2000)). Декомпенсированный СД был выявлен у 24 (40%) пациентов.

Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом учреждения; все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие. На 1-е и 12-е сутки после развития ИМ определяли содержание СЖК, глюкозы, С-пептида, инсулина натощак в сыворотке крови с использованием стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i этой же фирмы и ИАП-1 в плазме крови с использованием стандартной тест-системы фирмы Tehnoclon (Австрия). На 12-е сутки от момента развития ИМ у всех пациентов был также определен постпрандиальный уровень гликемии, содержание инсулина и С-пептида через 2 часа после стандартного углеводного завтрака. Оценка уровня ИР проводилась с помощью структурной математической модели на основе определения инсулина и глюкозы плазмы натощак, с вычислением индекса QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) [10]. $QUICKI = 1 / [\log(I0) + \log(G0)]$, где I0 — базальная гликемия (мг/дл), G0 — базальная инсулинемия (мМЕ/мл). По данным A.Katz с соавт., среднее значение QUICKI, равное $0,382 \pm 0,007$, соответствует нормальной тканевой чувствительности к инсулину; значение QUICKI, равное $0,331 \pm 0,010$ и $0,304 \pm 0,007$ — умеренной и выраженной степени тканевой ИР [10]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для зависимых данных. Результаты представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения ($M \pm \delta$). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Установлено, что у пациентов с ИМ, не имеющих СД2, и у пациентов с ИМ, развившимся на фоне СД2, в 1-е сутки содержание глюкозы в крови увеличивается в 1,5 раза и в 1,9 раза соответственно относительно показателей лиц контрольной группы (табл. 2). При этом на фоне СД2 повышение уровня глюкозы отмечено в течение всего периода наблюдения, в то же время у пациентов с ИМ без диабетического анамнеза к 12-му дню мониторинга уровень гликемии снижался, но показателей контрольной группы лиц не достигал. Оценка постпрандиального уровня глюкозы на 12-е сутки выявила, что у пациентов с ИМ и СД2 содержание глюкозы увеличивается в 2,6 раза, а у больных без СД2 в 1,3 раза относительно контрольных значений (табл. 2).

В отличие от содержания глюкозы, уровень инсулина и С-пептида натощак в сыворотке крови у пациентов обеих групп на 1-е и 12-е сутки развития ИМ имел тенденцию к увеличению, но достоверно не отличался от контрольных значений (табл. 2). Более значимым является изменение постпрандиального уровня данных показателей на 12-е сутки развития ИМ (табл. 2). Так, постпрандиальный уровень инсулина как у больных ИМ и СД2, так и у пациентов с ИМ, не имеющих СД2, увеличивался практически одинаково относительно показателей контрольной группы. Динамика изменения С-пептида была схожей с изменением уровня глюкозы: содержание С-пептида увеличивалось в 2,3 раза у больных с СД2 и в 1,5 раза — у больных ИМ без СД2.

Несмотря на то, что у больных ИМ без СД2 изменения показателей углеводного обмена были менее выражены, чем у боль-

Таблица 2

Базальный и постпрандиальный уровень маркеров инсулинорезистентности в 1-е и 12-е сутки развития ИМ

Параметры	Контрольная группа (n=30)		Пациенты с ИМ (n=95)			Пациенты с ИМ в сочетании с СД 2 (n=60)		
	базальный уровень	постпрандиальный уровень	1-е сутки	12-е сутки		1-е сутки	12-е сутки	
				базальный уровень	постпрандиальный уровень		базальный уровень	постпрандиальный уровень
Глюкоза, ммоль/л	5,19±0,55	4,40±0,02	7,99±0,4 * #	8,03±0,37 #	6,51±0,48 * #	9,88±0,90 *	9,99±0,93	11,23±0,81 * &
Инсулин, мМЕ/мл	12,56±0,60	28,12±1,20	14,93±0,98	15,76±1,30	35,90±5,36 * &	14,77±2,89	15,20±1,99	37,21±10,78 * &
С-пептид, нг/мл	1,19±0,01	1,78±0,01	1,48±0,22	1,23±0,12	2,59±0,56 * & #	1,32±0,21	1,67±0,18	4,23±0,68 * &

* – статистически значимые различия с группой контроля ($p<0,05$); ** – статистически значимые различия показателей в 1-е и 12-е сутки ($p<0,05$); # – статистически значимые различия между группами ($p<0,05$); & – статистически значимые различия базального и постпрандиального уровня маркеров ($p<0,05$).

ных ИМ с СД2, интегральный индекс ИР QUICKI у пациентов обеих групп достоверно отличался от контрольных значений. В контрольной группе значения индекса QUICKI составили $0,38\pm0,01$ и соответствовали нормальной тканевой чувствительности к инсулину. В группе пациентов с ИМ без СД2 значения индекса QUICKI были равны $0,316\pm0,005$ и $0,319\pm0,005$ в 1-е и 12-е сутки соответственно, что оценивается как пограничные значения между выраженной и умеренной степенью ИР. При ИМ, протекающем на фоне СД2, значения индекса QUICKI $0,296\pm0,009$ и $0,300\pm0,005$, согласно данным Katz A. с соавт., соответствуют наличию выраженной степени тканевой ИР [10].

Анализ изменений содержания СЖК у пациентов с ИМ выявил значимые различия с группой здоровых лиц как в 1-е, так и на 12-е сутки заболевания (табл. 3). Так, в 1-е сутки содержание СЖК у пациентов с ИМ без диабета и в сочетании с ним превышало показатели лиц контрольной группы в 7 и 11 раз соответственно. К 12-м суткам наблюдения их уровень снижился, но оставался в 3,0–4,7 раза выше контрольных значений. При этом в группе пациентов с сочетанной патологией изменения носили наиболее выраженный характер.

При анализе изменений содержания ИАП-1 на 1-е сутки развития ИМ у пациентов без СД2 выявлено увеличение концентрации ингибитора в 2,5 раза по сравнению с параметрами лиц контрольной группы. У пациентов с наличием СД2 типа данный показатель был в 4,6 раза выше, чем в группе контроля (табл. 3) и превышал аналогичные показатели пациентов без диабета в течение всего госпитального периода. На 12-е сутки от начала ИМ содержание ИАП-1 достоверно снижалось у пациентов обеих групп, однако не достигало значений контрольной группы.

При проведении корреляционного анализа были обнаружены прямая корреляционная зависимость между постпрандиальным уровнем инсулина и СЖК ($R=0,47$, $p=0,02$) и отрицательная зависимость между значением индекса QUICKI и концентрацией СЖК ($R=-0,229$, $p=0,006$). Кроме того, выявлена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем ИАП-1 и индексом QUICKI ($R=-0,77$, $p=0,005$) как в группе пациентов с ИМ и СД2, так и в группе пациентов с ИМ без диабета ($R=-0,47$, $p=0,005$).

Обсуждение

Согласно современным представлениям, ИР, традиционно рассматриваемая в качестве ключевого патогенетического звена СД2, также является фактором риска атеросклероза, а к ее общепризнанным метаболическим маркерам относят уровни глюкозы и инсулина в сыворотке крови [10]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии у пациентов с ИМ базальной и постпрандиальной гипергликемии в острый и ранний восстановительный периоды заболевания, причем наличие СД2 у пациентов с ИМ определяло более высокие уровни гликемии на всем сроке наблюдения. По результатам клинических исследований, наличие гликемии натощак и постпрандиальной гликемии у пациентов с ИМ, помимо их маркерной роли в диагностике нарушений углеводного обмена и ИР, является также независимым фактором риска неблагоприятного прогноза [2]. Авторы отмечают, что уровень госпитальных осложнений и смертности в отдаленном периоде у больных с ИМ в несколько раз выше при наличии гипергликемии. Вместе с тем, по данным литературы, более высокую информативность в сравнении с базальным (натощак) имеют постпрандиальные уровни инсулина и С-пептида, особенно в тех случаях, когда нет явных признаков ИР, а уровень указанных анализов может применяться для идентификации ИР [6]. Результаты нашего исследования подтверждают это предположение. Так, постпрандиальный уровень инсулина и С-пептида в обследуемых группах значительно превышал показатели здоровых доноров, но незначительно различался между собой в группах пациентов с ИМ и СД2 и без такового. Наличие ИР у пациентов, включенных в исследование, также подтверждается низким индексом QUICKI. При этом в случае сочетанной патологии у пациентов наблюдается ИР выраженной степени тяжести, а при отсутствии диабета – умеренной степени.

Снижение чувствительности к инсулину сказывается также и на метаболизме липидов, и прежде всего СЖК [8]. Нами обнаружено статистически значимое повышение содержания СЖК у пациентов обеих групп в острый период ИМ, более выраженное у пациентов с диабетическим анамнезом. Концентрация СЖК оставалась высокой и в ранний восстановительный период ИМ. Одной из причин увеличения концентрации СЖК

Таблица 3

Базальный уровень свободных жирных кислот и ингибитора активатора плазминогена в 1-е и 12-е сутки развития ИМ

Параметры	Контрольная группа (n=30)	Пациенты с ИМ (n=95)		Пациенты с ИМ в сочетании с СД2 (n=60)	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
СЖК, мкмоль/л	0,20±0,01	1,41±0,08* #	0,61±0,04** #	2,20±0,18*	0,93±0,10**
ИАП-1, нг/мл	35,25±3,12	86,44±5,33* #	71,21±4,61 ** #	161,09±16,63*	107,64±15,63**

* – статистически значимые различия с группой контроля ($p<0,05$); ** – статистически значимые различия показателей в 1-е и 12-е сутки ($p<0,05$); # – статистически значимые различия между показателями пациентов с ИМ и ИМ + СД2 типа ($p<0,05$).

у пациентов с ИМ может быть резистентность адипоцитов к антилипидическому действию инсулина [8]. Поступая в печень, СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования триацилглицеридов и атерогенных липопротеинов, с другой — препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, потенцируя ИР [8]. Избыточное накопление СЖК в печени, не предназначенной для депонирования последних, приводит к их аномальному метаболизму. В результате в гепатоцитах накапливаются метаболиты липидного обмена (церамиды, диацилглицериды, триацилглицериды), вызывающие нарушение пути передачи инсулинового сигнала и, тем самым, транспорта глюкозы в клетки и, как следствие, повышение ее уровня в крови [8]. ИР гепатоцитов ведет к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза (в первую очередь за счет использования продуктов липолиза), что в совокупности усугубляет гипергликемию [8].

Альтернативным механизмом, приводящим к увеличению СЖК в крови при ИМ, может быть наличие метаболических нарушений в клетках миокарда, развивающихся при ишемии. СЖК традиционно рассматривают как основной метаболический ресурс для миокарда [9]. Окисление СЖК обеспечивает сердцу в среднем до 2/3 АТФ, остальные энергопотребности удовлетворяются за счет окисления глюкозы. Интенсивность поступления СЖК в клетки миокарда определяется прежде всего их концентрацией в плазме. Установлено, что при ишемии миокарда накопление СЖК в крови обусловлено «сдвигом» биологического окисления в сторону анаэробного гликолиза, продуктом которого является лактат [9]. Одним из отрицательных эффектов формирующегося лактоацидоза является ингибирование рецепции инсулина, сопровождающееся снижением утилизации энергетических субстратов в миокарде, и накопление СЖК в крови, что усугубляет развитие ИР. Более того, согласно полученным ранее экспериментальным данным, перфузия сердца и диафрагмы жирными кислотами или кетонными телами обуславливает острое падение чувствительности к инсулину [9]. По-видимому, при ИМ повышение в крови уровня СЖК служит отражением не только ишемии миокарда, но и нарушения чувствительности периферических тканей к инсулину, возникающей в результате циркуляции избытка СЖК. Выявленная нами прямая корреляционная связь между постпрандиальным уровнем инсулина и СЖК и отрицательная зависимость между значением индекса QUICKI и концентрацией СЖК служит подтверждением такого предположения.

Согласно классическим представлениям, в основе развития ИМ лежит тромбоз коронарных сосудов в области образования атеросклеротической бляшки. В физиологических условиях тромбообразование контролирует система фибринолиза, функция которой заключается в ограничении избыточного фибринообразования и препятствии окклюзии просвета сосуда. По результатам современных исследований, усиление активности ключевого компонента системы фибринолиза — ИАП-1 рассматривается не только как фактор риска развития атеротромбоза и ИМ, но и как маркер ИР [1, 6]. Согласно данным Juhan-Vague I. с соавт., пациенты с ожирением и гиперинсулинемией, с наличием генотипа, ассоциированного с увеличенной транскрипцией ИАП-1, имели высокий риск развития ИМ [11]. Установлено, что у пациентов с ожирением и СД2

уровень ИАП-1 повышен, снижение уровня ИАП-1 у данной категории пациентов отмечалось после назначения препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину [5]. Одним из объяснений данного феномена служат результаты экспериментальных наблюдений, свидетельствующих о способности ИАП-1 вовлекаться в регуляцию рецепции инсулина [4]. Недавно установлено, что ИАП-1 способен блокировать сигнализацию инсулина в адипоцитах, в то же время экспозиция адипоцитов с высокими концентрациями инсулина сопровождалась повышенной экспрессией ИАП-1 в данных клетках [4]. Мыши, «нокаутированные» по гену ИАП-1, демонстрировали повышенную, по сравнению с мышами, имеющими ген ИАП-1, способность инсулин-стимулированного поглощения глюкозы [12]. В представленной работе нами обнаружено повышение концентрации ИАП-1 в обеих группах пациентов, причем наличие СД2 определяло более высокие значения данного показателя в госпитальном периоде. В то же время, в ранний восстановительный период ИМ у пациентов обеих групп отмечалось снижение уровня ИАП-1, что свидетельствует об уменьшении ингибирующего влияния ИАП-1 и нормализации фибринолитической активности на фоне лечения. Однако сохраняющийся высокий уровень ИАП-1 может указывать на наличие риска развития повторных коронарных событий у больных, перенесших ИМ. Ранее в популяционных исследованиях установлено, что высокие уровни ИАП-1 способны идентифицировать популяцию высокого риска с возможностью развития ИБС и СД2 [3]. По-видимому, у пациентов с ИМ содержание ИАП-1 отражает два ключевых фактора. С одной стороны, увеличение уровня ИАП-1 связано с тромбофилией. С другой стороны, повышение уровня ИАП-1 у пациентов с ИМ может свидетельствовать о наличии ИР, что подтверждено наличием отрицательной корреляционной связи между уровнем ИАП-1 и степенью ИР, подтвержденной низким индексом QUICKI.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что течение ИМ сопровождается развитием ИР. Более информативными показателями нарушенной чувствительности к инсулину при ИМ является увеличение содержания СЖК и ИАП-1 по сравнению с постпрандиальной гликемией и инсулинемией. По-видимому, у пациентов с ИМ высокий уровень СЖК в крови отражает не только степень ишемии миокарда, но и участвует в формировании гипергликемии и ИР с привлечением симпатoadренальной системы, гиперактивация которой на фоне болевого синдрома способствует повышенному липолизу и высвобождению в кровоток избыточного количества СЖК. ИАП-1, в свою очередь, являясь главным регулятором фибринолитической системы, также вовлекается в нарушение инсулин-рецепторного взаимодействия и формирование ИР у пациентов с ИМ. Определение метаболических маркеров ИР может представлять большой прогностический потенциал для стратификации риска острых коронарных событий и выбора тактики дальнейшего лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией.

Литература

- Collet J.P., Montalescot G., Vicaute E. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 391–394.
- Ishihara M., Kojima S., Sakamoto T. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era // *J. Am. Heart*. – 2005. – Vol. 150. – P. 814–820.
- Alessi M., Juhan-Vague I. PAI-1 and the Metabolic Syndrome // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26. – P. 2200–2207.
- Lopez-Aleman R., Redondo J. M., Nagamine Y., Munoz-Canoves P. Plasminogen activator inhibitor type-1 inhibits insulin signaling by competing with avb3 integrin for vitronectin binding // *J. Eur. Biochem.* – 2003. – Vol. 270. – P. 814–821.
- Campbell I.W. The role of metformin and pioglitazone in early combination treatment of type 2 diabetes mellitus // *Brit. J. of Diabetes & Vasc. Dis.* – 2006. – Vol. 6. – P. 207–215.
- Cefalu W.T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts // *Exp. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 226. – P. 13–26.
- Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies // *B.M.J.* – 2006. – Vol. 332. – P. 73–78.
- Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B., Van Hul N., Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 47. – № 1. – P. 142–156.
- Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D.L., Jaswal J.S., Stanley W.C. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90. – P. 207–258.
- Katz A., Nambi S.S., Mather K., Baron A.D., Follmann D.A., Sullivan G., Quon M.L. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 2402–2410.
- Juhan-Vague I., Morange P.E., Frere C., Aillaud M.F., Alessi M.C., Hawe E., Boquist S., Tornvall P., Yudkin J.S., Tremoli L., Margaglione M., Di Minno G., Hamsten A., Humphries S.E. The Plasminogen Activator Inhibitor-1 -675 4G/5G genotype influences the risk of Myocardial Infarction associated with elevated plasma proinsulin/insulin levels in men from Europe // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1. – P. 2322–2329.
- Liang X., Kanjanabuch T., Mao S.L., Hao Chuan-Ming, Tang Yi-Wei, Declerck P.J., Hasty A.H., Wasserman D.H., Fogo A.B., Ma Li-Jun. Plasminogen activator inhibitor-1 modulates adipocyte differentiation // *J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 290. – P. 10–113.

Груздева Ольга Викторовна

к.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза, НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

E-mail: gruzov@cardio.kem.ru

Барбараш Ольга Леонидовна

д.м.н., проф., зав. отделом мультифокального атеросклероза, НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово

Акбашева Ольга Евгеньевна

к.м.н., доц. кафедры биохимии, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Федорова Татьяна Сергеевна

д.м.н., проф. кафедры биохимии и молекулярной биологии, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Паличева Елена Ивановна

к.м.н., ст.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, доц. кафедры биохимии, ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово

Кашталап Василий Васильевич

к.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

Дылева Юлия Александровна

м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

Силонова Анна Александровна

клинический ординатор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, клинической иммунологии и эндокринологии, ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово

Сионина Екатерина Владимировна

м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

Учасова Евгения Геннадьевна

к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово