

А.Н. Романова, М.И. Воевода, А.С. Гольдерова

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НА ПРИМЕРЕ ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ: ЭТНИЧЕСКИЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

УДК 616.12-008:616.13.002.2-004.6(571.56)

Изучена взаимосвязь воспалительных маркеров (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  и СРБ) с метаболическим синдромом и коронарным атеросклерозом у жителей Якутии в зависимости от этнической и гендерной принадлежности. Проанализированы результаты обследования мужчин и женщин в возрасте 45-64 лет с верифицированным коронарным атеросклерозом и без клинических проявлений ИБС. Результаты исследования было показано, что у больных с метаболическим синдромом, осложненным коронарным атеросклерозом, по сравнению с лицами без клинических проявлений ИБС были выше уровни всех изучаемых маркеров воспаления. Получены значимые этнические и гендерные отличия. У некоренного населения Якутии был выше уровень ИЛ-6 в отличие от коренных жителей, также его уровень был выше у женщин, чем у мужчин. У коренных мужчин с коронарным атеросклерозом был выше уровень ИНФ- $\gamma$  по сравнению с некоренными жителями.

**Ключевые слова:** воспалительные маркеры, метаболический синдром, коронарный атеросклероз, коренные и некоренные жители Якутии.

The relationship of inflammatory markers (IL-6, IL-8, FNO- $\alpha$ , INF- $\gamma$  and C-reactive protein) with metabolic syndrome and coronary atherosclerosis among inhabitants of Yakutia depending on ethnicity and gender was studied. The results of the survey of men and women at the age of 45-64 years with verified coronary atherosclerosis and without clinical signs of coronary heart disease are analyzed. The results of the research showed that in patients with metabolic syndrome complicated by coronary atherosclerosis in comparison with persons without clinical signs of coronary heart disease the levels of all studied inflammatory markers were higher. The significant ethnicity and gender differences are received. Ethnicity differences were characterized by elevated of IL-6 levels among non-native people of Yakutia unlike native population. Gender differences were characterized by the increase of IL-6 levels in women, than in men. In native men with coronary atherosclerosis the INF- $\gamma$  level in comparison with non-native was higher.

**Keywords:** inflammatory markers, metabolic syndrome, coronary atherosclerosis, native and non-native inhabitants of Yakutia.

Атеросклероз – хроническое заболевание, патогенез которого связан с процессами воспаления на уровне сосудистой стенки [23]. В формировании атеросклеротической бляшки принимают участие гладкомышечные клетки, моноциты (макрофаги) и лимфоциты, которые накапливаются в сосудистой стенке в ответ на высвобождение медиаторов воспаления. Воспаление способствует отложению липидов в сосудистой стенке, имеет существенное значение в дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии атеротромботических осложнений [1, 8].

Научные исследования последних лет показали, что жировая ткань биологически активна и играет немаловажную роль в развитии механизмов воспаления. Наибольший вклад в развитие метаболического синдрома (МС) и атеросклероза привносит избыточная секреция висцеральными адипоцитами таких адипоцитокинов, как интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерферон-гамма (ИНФ- $\gamma$ ) и фактор

некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ), которые принимают непосредственное участие в формировании хронического латентного субклинического воспаления при МС и играют немаловажную роль в развитии атеросклероза и его осложнений [1, 3, 14, 19, 29]. Активация системы цитокинов является маркером тяжести и предиктором прогрессирования МС и атеросклероза [18, 20, 21, 26]. ИЛ-6 способствует росту и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, стимулирует продукцию острофазовых белков. Продукция ИЛ-6 жировой тканью повышена у лиц с избыточной массой тела. ИЛ-6 оказывает прямое действие на формирование инсулинорезистентности (ИР) на уровне гепатоцитов, ингибирует метаболические эффекты инсулина за счет блокирования инсулинзависимой активации трансдукторов сигнала, инсулин-индуцируемого синтеза гликогена. Высокие уровни ИЛ-6 связаны с супрессией печеночной гликогенсинтазы, активацией гликоген-фосфориллазы и липолиза, увеличением продукции триацилглицеролов [18, 21, 28]. Выделяясь несколько позже, чем ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 подавляет их образование (они, наоборот, стимулируют его выделение) и поэтому относится к цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции [3, 10]. ИЛ-8 выполняет роль индуктора острой воспалитель-

ной реакции, стимулирует адгезивные свойства нейтрофилов и хемотаксис Т-лимфоцитов. Подавляя экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 в макрофагах с последующим усилением металлопротеиназной активности, ИЛ-8 вызывает дестабилизацию атеросклеротической бляшки. Повышенный уровень ИЛ-8 ассоциируется с риском развития нестабильной стенокардии и ИМ [8, 30]. ИНФ- $\gamma$  продуцируется Т-лимфоцитами и NK-клетками и способствует формированию клеточного иммунитета, поддержанию воспалительного процесса в очаге поражения, увеличению цитотоксической активности клеток, инфильтрирующих пораженные ткани, повышает фагоцитарную, адгезивную, цитокиноразрушающую способность макрофагов. Взаимодействуя с проапоптогенными факторами, ИНФ- $\gamma$  увеличивает гибель клеток путем апоптоза. Метаболические эффекты ИНФ- $\gamma$  не до конца изучены. ИНФ- $\gamma$  активирует продукцию цитокинов макрофагами, стимулирует иммунную цитотоксичность, принимает участие в обмене липидов, снижает активность липопротеинлипазы и синтез ее матричной рибонуклеиновой кислоты в жировой ткани и усиливает липолиз в адипоцитах [8]. Одним из ключевых медиаторов развития ИР является ФНО- $\alpha$ , преимущественно продуцируемый моноцитами / макро-

фагами, клетками эндотелия и тучными клетками. У больных с ожирением выявляют повышение уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови. Основную причину снижения при ожирении секреции адипонектина, обладающего антиатерогенными и антидиабетическими свойствами, связывают со способностью ФНО- $\alpha$  супрессировать экспрессию гена адипонектина. ФНО- $\alpha$  оказывает множественное действие на разные типы клеток благодаря модуляции экспрессии генов ростовых факторов, цитокинов, факторов транскрипции, клеточных рецепторов, острофазных белков [8, 12, 25]. С-реактивный белок (СРБ) – белок острой фазы воспаления, в основном синтезируется гепатоцитами под влиянием цитокинов (главным образом ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ), является неспецифическим маркером воспаления. Уровень СРБ в крови у здоровых людей является фактором риска развития ИБС и острого ИМ, а у больных ССЗ – неблагоприятным прогностическим признаком [6, 8]. Большинство исследователей рассматривают СРБ как показатель нестабильности атеросклеротической бляшки. Предполагается, что механизмами, приводящими к дестабилизации атеросклеротической бляшки, являются индукция СРБ дисфункции эндотелия, увеличение синтеза молекул адгезии, стимуляция образования пенистых клеток, активация системы комплемента в атеросклеротической бляшке [9, 31].

Таким образом, существующие данные о роли маркеров воспаления в развитии ИС и атеросклероза дают возможность рассматривать их как предикторов ССЗ и их осложнений. Рост заболеваемости и смертности от ССЗ и их осложнений диктует необходимость поиска новых подходов к лечению атеросклероза. Одним из перспективных подходов лечения является создание противоатерогенных вакцин [4].

**Целью** исследования явилось изучение взаимосвязи воспалительных маркеров, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  и СРБ, с метаболическим синдромом и коронарным атеросклерозом у жителей Якутии в зависимости от этнической и гендерной принадлежности.

**Материал и методы исследования.** Исследование выполнено в рамках совместной программы ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН и ФГБУ «ЯНЦ КМП» СО РАМН «Атеросклероз: эпидемиология, этиопатогенез и разработка мер профилактики, диагнос-

тики и лечения у жителей Крайнего Севера на примере населения Якутии». Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «ЯНЦ КМП» СО РАМН (протокол №13 от 27 ноября 2008 г.). В исследование включены результаты обследования 396 мужчин и 60 женщин в возрасте 45-64 лет с верифицированным коронарным атеросклерозом по данным селективной коронароангиографии (СКАГ), находившихся на стационарном обследовании в кардиологическом отделении Республиканской больницы №1-Национального центра медицины г. Якутска, которые составили основные группы. В экспедиционных условиях в районы Республики Саха (Якутия) по результатам комплексного медицинского осмотра сформированы группы сравнения из 212 мужчин и 271 женщины без клинических проявлений ИБС в возрасте 45-64 лет. Период исследования: 2007-2010 гг. Для сравнительного анализа обследованные лица были разделены на 4 группы: 1-я – больные с верифицированным коронарным атеросклерозом, представители коренного населения Якутии ( $n=217$ ), из них мужчин – 189, средний возраст  $54,34 \pm 0,44$  года, женщин – 28, средний возраст  $53,39 \pm 1,28$ ; 2-я – больные с верифицированным коронарным атеросклерозом, представители некоренного населения Якутии ( $n=239$ ), из них мужчин – 207, средний возраст  $54,76 \pm 0,43$ , женщин – 32, средний возраст  $55,81 \pm 1,01$ ; 3-я – лица без клинических признаков ИБС, представители коренного населения ( $n=253$ ), из них мужчин – 108, средний возраст  $51,28 \pm 0,57$ , женщин – 145, средний возраст  $51,19 \pm 0,43$ ; 4-я – лица без клинических признаков ИБС, представители некоренного населения ( $n=230$ ), из них мужчин – 104, средний возраст  $51,09 \pm 0,52$ , женщин – 126, средний возраст  $51,37 \pm 0,47$  года. К представителям коренной национальности отнесены якуты, некоренной – русские, украинцы и белорусы, проживающие в Якутии постоянно.

Критерии исключения: аномалии развития коронарных артерий, интактные коронарные артерии, наличие нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда в анамнезе до 6 мес. для групп больных; диагностированная ИБС для групп сравнения; приобретенные и врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, обострение любых хронических заболеваний, возраст младше 45 лет и от 65 лет и старше для всех групп.

Обследование проводилось по

стандартным методикам и включало следующие обязательные разделы: стандартный опрос по анкете Rose (для групп сравнения) и анкете, разработанной для оценки объективного состояния; трехкратное измерение АД ртутным сфигмоманометром для установления наличия и степени АГ; антропометрическое обследование с измерением окружностей талии (ОТ) и бедер (ОБ) с оценкой отношения ОТ/ОБ; регистрация электрокардиограммы в покое; проведение СКАГ (для групп больных); забор крови из локтевой вены в утренние часы натощак с 12-часовым перерывом после приема пищи для оценки липидного (определение уровней ОХС, ТГ, ХС-ЛПВП) и углеводного (определение уровня глюкозы) обменов, а также иммунологических показателей (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ ). Биохимические показатели определялись энзиматическим методом на автоматическом анализаторе «Cobas mira plus» (фирма «La Roche», Швейцария) с использованием коммерческих наборов «Bioscop» (Германия). Для методов иммуноферментного анализа использовали наборы фирм ЗАО «Вектор – Бест» (Новосибирск) (определения уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и СРБ). Рассчитывали показатели ХС-ЛПНП по формуле  $ХС-ЛПНП = ОХС - (ХС-ЛПВП + ТГ / 2,18)$  моль/л (Friedewald W.T. et al., 1972). СКАГ выполнялась на ангиографической установке «Axiom. Artis VA» («Siemens», Германия) по общепринятой методике Judkins. Степень стеноза коронарных артерий определялась автоматически по классификации Американского колледжа кардиологии (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА). Для диагностики ИС использовали критерии ВНОК (2009). ИС диагностировался при наличии центрального ожирения и 2 дополнительных критериев. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000). Оценку полученных результатов проводили по общепринятым классификациям.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета прикладных программ SPSS (версия 13). Проверку на нормальность распределения изучаемых количественных показателей проводили по тесту Колмагорова-Смирнова. Проводили корреляционный и многофакторный анализы. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего зна-

чения. Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез: t-Стьюдента, Манна-Уитни,  $\chi^2$ -Пирсона, за пороговый уровень значимости принимали величину  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Частота МС была значимо выше в обеих этнических и гендерных группах больных с коронарным атеросклерозом по сравнению с соответствующими группами лиц без ИБС (коренные: мужчины – 52,9 vs 16,7%; женщины – 67,9 vs 20%; некоренные: мужчины – 67,1 vs 19,2%; женщины – 96,9 vs 25,4% соответственно,  $p=0,000$ ). Частота МС была выше у некоренных жителей Якутии, чем у коренного населения (больные:  $r_m=0,004$ ;  $r_j=0,003$ , в группе сравнения различия прослеживались на уровне тенденции). Гендерные различия в группе больных с коронарным атеросклерозом некоренной национальности характеризовались более высокой частотой МС у женщин по сравнению с мужчинами ( $p=0,001$ ).

У больных с коронарным атеросклерозом в обеих этнических и гендерных группах по сравнению с соответствующими лицами без ИБС были значимо повышены уровни СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 ( $p=0,000$ ) (уровень ИНФ- $\gamma$  в группах сравнения не определялся), что согласуется с ролью воспалительных цитокинов в развитии МС, следовательно и атеросклероза (таблица). По данным проспективного исследования было показано, что сердечно-сосудистая смертность линейно возрастала с увеличением уровней ИЛ-6 и СРБ [11]. Уровень ИЛ-6 был значимым предиктором сердечно-сосудистой смертности в модели, включавшей как маркеры воспаления, так и МС. Уровни ИЛ-6 и СРБ объясняли примерно 1/3 ассоциации МС с сердечно-сосудистой смертностью. Была показана строгая линейная зависимость сердечно-сосудистой смертности от содержания ИЛ-6 независимо от МС и уровня СРБ. Напротив, связь СРБ с сердечно-сосудистой смертностью становилась незначимой после поправки на уровень ИЛ-6. Уровень СРБ имеет высокую корреляцию с уровнем ИЛ-6, так как ИЛ-6 является основным стимулятором продукции печеночного СРБ [26]. В исследовании Р.М. Шахнович и соавт. было показано, что у больных ИМ уровень СРБ был значимо выше, чем у лиц без ССЗ [6]. У больных с Q-ИМ повышенный уровень СРБ (более 2 мг/л) через месяц от начала ИМ оказался маркером неблагоприятного прогноза. Ассоциации уровня СРБ с объемом повреждения не найдено. В исследовании

Е.В. Панюговой и соавт. выявлено, что сочетание клинической картины коронарного атеросклероза и поражения периферических артерий сопровождалось увеличением уровня СРБ [1]. Было показано, что уровень СРБ коррелирует с риском развития неблагоприятных событий (смерть, ИМ, инсульт), с наличием осложненного стеноза у больных острым коронарным синдромом в большей степени, чем с распространенностью коронарного атеросклероза [15, 16]. В исследовании Dallas Heart Study (DHS) было показано, что у пациентов с атеросклерозом аорты и высоким уровнем кальциевого индекса содержания СРБ выше, чем у пациентов без атеросклероза аорты и с низким уровнем кальциевого индекса.

Однако при проведении многофакторного анализа с учетом факторов риска, таких как ИМТ, лечение статинами, взаимосвязь между уровнями СРБ и наличием атеросклероза аорты оказалась незначимой и, следовательно, уровень СРБ не являлся значимым предиктором тяжести атеросклеротического повреждения [27]. По данным проспективного исследования Mexico City Diabetes Study, уровень СРБ не являлся предиктором развития МС в течение 6 лет у мужчин. В то же время у женщин повышенный уровень СРБ коррелировал с высоким риском развития как Сд 2, так и МС, независимо от наличия абдоминального ожирения (ОА) и ИР [22]. В исследовании Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) была вы-

**Сравнительная характеристика провоспалительных маркеров в обследованных группах мужчин и женщин, М $\pm$ м**

Группа		СРБ	ФНО- $\alpha$	ИЛ-6	ИЛ-8	ИНФ- $\gamma$		
1-я ИБС(+) коренные	муж. (n=189)	город	6,70 $\pm$ 0,59	5,37 $\pm$ 0,41	7,34 $\pm$ 0,93	10,40 $\pm$ 2,07	34,49 $\pm$ 5,32	
		село	5,64 $\pm$ 0,50	4,95 $\pm$ 0,33	6,06 $\pm$ 0,44	10,77 $\pm$ 2,06	22,13 $\pm$ 2,74	
		все	6,13 $\pm$ 0,38	5,15 $\pm$ 0,26	6,64 $\pm$ 0,49	10,60 $\pm$ 1,45	27,99 $\pm$ 2,96	
	жен. (n=28)	город	6,70 $\pm$ 0,88	3,84 $\pm$ 1,28	4,54 $\pm$ 0,66	11,29 $\pm$ 2,62	18,39 $\pm$ 5,42	
		село	5,37 $\pm$ 0,57	3,43 $\pm$ 0,44	4,83 $\pm$ 0,56	7,62 $\pm$ 1,33	18,48 $\pm$ 2,26	
		все	5,81 $\pm$ 0,48	3,57 $\pm$ 0,52	4,73 $\pm$ 0,43	8,93 $\pm$ 1,28	18,45 $\pm$ 2,39	
	2-я ИБС(+) некоренные	муж. (n=207)	город	7,34 $\pm$ 0,49	5,52 $\pm$ 0,41	8,60 $\pm$ 0,75	9,75 $\pm$ 2,29	25,37 $\pm$ 4,02
			село	6,07 $\pm$ 0,33	5,56 $\pm$ 0,39	8,56 $\pm$ 0,66	10,73 $\pm$ 3,29	18,38 $\pm$ 2,15
			все	6,63 $\pm$ 0,29	5,54 $\pm$ 0,28	8,58 $\pm$ 0,49	10,24 $\pm$ 1,99	21,77 $\pm$ 2,26
		жен. (n=32)	город	5,29 $\pm$ 0,45	3,51 $\pm$ 0,50	5,31 $\pm$ 0,50	6,46 $\pm$ 2,59	21,25 $\pm$ 4,38
село			7,34 $\pm$ 0,74	4,30 $\pm$ 0,69	6,71 $\pm$ 0,49	10,63 $\pm$ 4,30	15,09 $\pm$ 2,68	
все			6,12 $\pm$ 0,43	3,83 $\pm$ 0,41	5,88 $\pm$ 0,37	8,40 $\pm$ 2,41	18,75 $\pm$ 2,83	
3-я ИБС(-) коренные		муж. (n=108)	город	0,51 $\pm$ 0,05	2,88 $\pm$ 0,34	0,37 $\pm$ 0,12	0,12 $\pm$ 0,04	-
			село	0,59 $\pm$ 0,05	2,24 $\pm$ 0,25	0,19 $\pm$ 0,07	1,16 $\pm$ 0,26	-
			все	0,55 $\pm$ 0,04	2,56 $\pm$ 0,21	0,28 $\pm$ 0,07	0,64 $\pm$ 0,14	-
		жен. (n=145)	город	0,60 $\pm$ 0,06	0,11 $\pm$ 0,07	1,28 $\pm$ 0,26	5,06 $\pm$ 0,46	-
	село		0,86 $\pm$ 0,14	3,08 $\pm$ 0,27	0,80 $\pm$ 0,19	1,93 $\pm$ 0,56	-	
	все		0,72 $\pm$ 0,07	1,53 $\pm$ 0,22	1,04 $\pm$ 0,16	3,56 $\pm$ 0,40	-	
	4-я ИБС(-) некоренные	муж. (n=104)	город	0,75 $\pm$ 0,10	4,12 $\pm$ 0,45	1,07 $\pm$ 0,34	2,12 $\pm$ 0,34	-
			село	0,98 $\pm$ 0,09	2,38 $\pm$ 0,24	0,33 $\pm$ 0,16	1,59 $\pm$ 0,24	-
			все	0,87 $\pm$ 0,07	3,24 $\pm$ 0,27	0,69 $\pm$ 0,19	1,86 $\pm$ 0,21	-
		жен. (n=126)	город	0,71 $\pm$ 0,08	2,61 $\pm$ 0,40	1,41 $\pm$ 0,17	2,44 $\pm$ 1,85	-
село			0,93 $\pm$ 0,14	0,98 $\pm$ 0,16	1,37 $\pm$ 0,21	1,57 $\pm$ 0,35	-	
все			0,82 $\pm$ 0,08	1,80 $\pm$ 0,24	1,39 $\pm$ 0,13	2,00 $\pm$ 0,24	-	
p			$p_{3-4}=0,052$ $p_{3-4}^{\text{М-Ж}}=0,000$ $p_{2-c}^{\text{М-Ж}}=0,004$	$p_{3-4}=0,037$ $p_{2-c}^{\text{М-Ж}}=0,000$	$p_{3-4}=0,022$ $p_{3-4}^{\text{М-Ж}}=0,000$ $p_{2-c}^{\text{М-Ж}}=0,000$			
p			$p_{3-4}=0,000$ $p_{2-c}^{\text{М-Ж}}=0,060$	$p_{3-4}=0,000$ $p_{2-c}^{\text{М-Ж}}=0,000$	$p_{3-4}=0,000$			
p			$p_{3-4}=0,059$ $p_{2-c}^{\text{М-Ж}}=0,001$	$p_{3-4}=0,001$ $p_{2-c}^{\text{М-Ж}}=0,000$	$p_{2-c}^{\text{М-Ж}}=0,000$			

явлена значимая связь СРБ с показателями чувствительности к инсулину, инсулином натощак и проинсулином. Также продемонстрирована линейная зависимость уровня СРБ от количества метаболических нарушений, входящих в состав МС (дислипидемия, АО, ИР, АГ) [13]. В ряде исследований было показано, что у больных ИБС уровень ИЛ-6 являлся или независимым, или более сильным фактором, чем СРБ [17, 24]. В исследовании, выполненном в Новосибирске, было показано, что у мужчин с коронарным атеросклерозом были повышены уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 [7].

У представителей мужского коренного населения с коронарным атеросклерозом был повышен уровень ИНФ- $\gamma$  ( $p=0,035$ ) в отличие от некоренных жителей, у которых в свою очередь был выше уровень ИЛ-6, как у мужчин ( $p=0,002$ ), так и женщин ( $p=0,026$ ), что согласуется с данными других исследователей [2, 5]. Сравнительный анализ изучаемых показателей в группах сравнения также выявил этнические различия. Так, среди некоренных жителей у мужчин были выше уровни СРБ ( $p=0,000$ ), ФНО- $\alpha$  (0,052), ИЛ-6 ( $p=0,037$ ) и ИЛ-8 ( $p=0,000$ ), а у женщин – уровни ФНО- $\alpha$  (0,059), ИЛ-6 ( $p=0,001$ ) по сравнению с коренным населением. Получены следующие значимые гендерные различия. У всех мужчин, как с коронарным атеросклерозом ( $p=0,003$ ;  $p=0,008$ ), так и без ИБС ( $p=0,000$ ), в обеих этнических группах по сравнению с женщинами были выше уровни ФНО- $\alpha$ . У женщин из обеих этнических групп сравнения был выше уровень ИЛ-6 ( $p=0,000$ ), чем у мужчин. Уровень ИНФ- $\gamma$  был выше у городских мужчин коренной национальности по сравнению с сельскими жителями ( $p=0,044$ ). В других группах больных значимых различий в уровнях маркеров воспаления не выявлено. В группах сравнения у коренных сельских женщин был выше уровень ФНО- $\alpha$  ( $p=0,000$ ) в отличие от городских жительниц, у которых в свою очередь был повышен уровень ИЛ-8 ( $p=0,000$ ). Среди некоренного населения, живущего в городе, у мужчин были выше уровни ФНО- $\alpha$  ( $p=0,004$ ) и ИЛ-6 ( $p=0,000$ ), у женщин – уровни ФНО- $\alpha$  ( $p=0,001$ ) и ИЛ-8 ( $p=0,000$ ) по сравнению с сельскими жителями. Коронарный атеросклероз имеет положительную корреляцию с уровнями СРБ ( $r=0,830$ ,  $p<0,01$ ), ИЛ-6 ( $r=0,805$ ,  $p<0,01$ ), ИЛ-8 ( $r=0,574$ ,  $p<0,01$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,486$ ,  $p<0,01$ ).

**Заключение.** Таким образом, результаты нашего исследования пока-

зано, что у больных с метаболическим синдромом, осложненным коронарным атеросклерозом, по сравнению с лицами без клинических проявлений ИБС были выше уровни всех изучаемых маркеров воспаления. Получены значимые этнические и гендерные отличия. У некоренного населения Якутии был выше уровень ИЛ-6 в отличие от коренных жителей, также его уровень был выше у женщин, чем у мужчин. У коренных мужчин с коронарным атеросклерозом был выше уровень ИНФ- $\gamma$  по сравнению с некоренными, что, возможно, связано с напряженностью иммунной системы у коренных жителей.

## Литература

1. Атеросклеротическое поражение сосудов у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: связь с С-реактивным белком / Е.В. Панюгова, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов, Ю.А. Карпов // Кардиология. – 2009. – № 4. – С. 40 – 45.
2. Василькова Т.Н. Клинические и гигиенические аспекты формирования метаболического синдрома у населения Крайнего Севера: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.Н. Василькова. – Тюмень, 2009. – 45 с.
3. Василькова Т. Н. The clinical and hygienic aspects of the formation of metabolic syndrome in population of Far North / Abstract Diss. ... Doctor. Med. Science / T. N. Vasilkova. – Tyumen, 2009. – 45 p.
4. Гитель Е.П. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза / Е.П. Гитель, Д.Е. Гусев // Клиническая медицина. – 2006. – № 6. – С. 10 – 15.
5. Gitel E.P. The role of interleukins in the pathogenesis of atherosclerosis / E. P. Gitel, D. E. Gusev // Clinical medicine. – 2006. – № 6. – P. 10 – 15.
6. Козлов В.А. Вакцины против атеросклероза: состояние проблемы и перспективы ее развития / В.А. Козлов, М.И. Душкин, Е.И. Верещагин // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 1. – С. 8 – 14.
7. Kozlov V.A. Vaccines against atherosclerosis: the state of the problem and perspectives / V.A. Kozlov, M.I. Dushkin, E.I. Verechagin // Cytokines and inflammation. – 2008. – № 1. – P. 8 – 14.
8. Махарова Н.В. Клинико-инструментальная характеристика коронарного атеросклероза в Республике Саха (Якутия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.В. Махарова. – Новосибирск, 2010. – 40 с.
9. Makharova N.V. The clinical and instrumental characteristics of coronary atherosclerosis in Republic Sakha (Yakutia): abstract Diss. ... Doctor. Med. Science / N.V. Makharova. – Novosibirsk, 2010. – 40 p.
10. Полиморфизм C1444T гена CRP и концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови при инфаркте миокарда / Р.М. Шахнович, Т.С. Сухина, Р.М. Барсова [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 8. – С. 4 – 12.
11. Polymorphism C1444T of CRP gene and C-reactive protein concentration in blood serum of healthy people and patients with myocardial infarction / P.M. Shakhnovich, T.S. Sukhinina, R.M. Barsova [et al.] // Kardiologija. – 2010. – № 8. – P. 4 – 12.
12. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске / Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, А.В. Тихонов [и др.] // Росс. кардиол. журнал. – 2009. – № 2. – С. 31 – 35.
13. Blood lipid and non-lipid biomarkers in Novosibirsk men with coronary atherosclerosis / Yu.I. Ragino, A.M. Chernyavsky, A.V. Tikhonov [et al.] // Russian Journal of Cardiology. – 2009. – № 2. – P. 31 – 35.
14. Факторы и механизмы нестабильности атеросклеротической бляшки / Ю. И. Рагино, А.М. Чернявский, А.М. Волков, М.И. Воевода. – Новосибирск: Наука, 2008. – 88 с.
15. The factors and mechanisms of the instability of atherosclerotic plaques / Yu.I. Ragino, A.M. Chernyavsky, A.M. Volkov, M.I. Voevoda. – Novosibirsk: Science, 2008. – 88 p.
16. A self – fulfilling prophecy : C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S. Verma, C.H. Wang, S.H. Li [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 913 – 919.
17. Blankenberg S. Cytomegalovirus infection with interleukin - 6 response predicts cardiac mortality in patients with coronary disease // S. Blankenberg, H.J. Rupprecht // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 2915 – 2921.
18. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity -signaling hormones and inflammatory markers / C. Langenberg, J. Bergstrom, C. Scheidt - Nave [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 1363 – 1369.
19. Cesaretti M. L. Experimental models of insulin resistance and obesity: lessons learned / M.L. Cesaretti, O.Jr. Kohlmann // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 50. – P. 190 – 197.
20. Chronic subclinical inflammation as the part of the insulin resistance syndrome : The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, R.Jr. D'Agostino, G. Howard [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 42 – 47.
21. Coppack S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue / S.W. Coppack // Proc. Nutr. Soc. – 2001. – Vol. 60. – P. 349 – 356.
22. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease : independent and additive predictors of risk in subjects with angina / J.S. Zebrack, Muhlestein J.B., Horne B.D. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 632 – 637.
23. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease / R. Arroyo-Espiguero, P. Avanzas, J. Cosin-Sales [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 401 – 408.
24. C-reactive protein, interleukin - 6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease : the PRIME Study / G. Luc, J. M. Bard, I. Juhan - Vague [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 1255 – 1261.
25. De Orazio N. Obesity and immune function / N. De Orazio // Ann. Ital. Chir. – 2005. – Vol. 76 (5). – P. 413 – 416.
26. Early cerebrovascular disease in a 2 – year – old with extreme obesity and complete metabolic syndrome due to feeding of excessively high amounts of energy / D. Weghuber, D. Zaknun, C. Nasel [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2007. – Vol. 166. – P. 37 – 41.

20. Fasshauer M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance / M. Fasshauer, R. Paschke // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46. – P. 1594 – 1603.

21. Garg A. Regional adiposity and insulin resistance / A. Garg // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89 (9). – P. 4206 – 4210.

22. Han T.S. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study / T.S. Han, N. Sitar, K. Williams // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25 (11). – P. 2016 – 2021.

23. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685 – 1695.

24. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events : results from the Health

ABC study / M. Cesari, B.W. Penninx, A.B. Newman [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2317 – 2322.

25. Lang C.H. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output / C.H. Lang, C. Dobrescu, G.J. Bagby // *Endocrinology*. – 1992. – Vol. 130. – P. 43 – 52.

26. Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population (JMS Cohort Study) / S.I. Ishikawa, K. Kayaba, T. Gotoh [et al.] // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 27. – P. 26 – 31.

27. Relationship Between C-reactive Protein and Subclinical Atherosclerosis / A. Khera, J.A. de Lemos, R.M. Peshock [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 38 – 43.

28. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a

placebo-controlled, randomized clinical trial / A.E. Caballero, A. Delgado, C.A. Aguilar - Salinas et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89 (8). – P. 3943 – 3948.

29. Wisse B.E. The inflammatory syndrome : the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity / B.E. Wisse // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 2792 – 2780.

30. Zhou R.H. Changes in serum interleukin - 8 and interleukin - 12 levels in patients with ischemic heart disease in a Chinese population / R.H. Zhou, Q. Shi // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2001. – Vol. 8. – P. 30 – 32.

31. Zwaka, T. P. C-reactive protein - mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis / T.P. Zwaka, V. Hombach, J. Torzewski // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1194 – 1197.

И.Т. Муркамилов, Р. Калиев

## ПРОТЕИНУРИЯ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛО-НЕФРИТЕ

УДК 616.61-002.2; 616.633.96

С целью изучения роли нефротической протеинурии в свете рено-кардиальных взаимодействий при хроническом гломерулонефрите (ХГН) на ранней стадии заболевания обследованы пациенты с ХГН с суточной протеинурией <3,5 г и >3,5 г. Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование. У лиц с нефротической протеинурией выявлены более низкие показатели числа эритроцитов и тромбоцитов, концентрации Hb и общего белка в плазме. Также у них отмечались более высокие содержания ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и фибриногена. При выраженной протеинурии обнаружено увеличение линейных размеров сердца по сравнению с больными, имеющими протеинурию <3,5 г в сут. Корреляционный анализ показал наличие тесной отрицательной взаимосвязи между ИММЛЖ и концентрацией Hb и количеством тромбоцитов, а также положительной корреляционной связи между ИММЛЖ и величиной суточной протеинурии. У лиц с ХГН наличие нефротической протеинурии ассоциируется с увеличением ИММЛЖ и полостей ЛЖ.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, протеинурия, левый желудочек, сердечно-сосудистые заболевания.

To investigate the role of nephrotic proteinuria in the light of reno-cardiac interactions in chronic glomerulonephritis (CGN) at an early stage of the disease patients with CGN: with a daily proteinuria <3,5 g and with a daily proteinuria > 3.5 g were under study. All patients underwent clinical examination. In patients with nephrotic proteinuria lower concentrations of Hb, red blood cells, platelets, and total protein in the plasma were revealed. Also they had higher total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and fibrinogen concentration. In patients with proteinuria the authors found linear increase of the heart size compared to patients with proteinuria < 3.5 g per day. Correlation analysis showed a close negative relationship between left ventricular mass, concentration of Hb and platelet counts, as well as the positive correlation between left ventricular mass and the amount of daily proteinuria in the 2nd group. In patients with CGN, presence of nephrotic proteinuria is associated with increased left ventricular mass and left ventricular cavities.

**Keywords:** chronic glomerulonephritis, proteinuria, left ventricle, cardio-vascular diseases.

**Введение.** Сегодня хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из важнейших медико-социальных проблем современной нефрологии. Это связано с чрезвычайно высокой распространенностью этого заболевания, преобладанием его среди лиц трудоспособного возраста, а также неуклонным прогрессированием ХБП, приводящим к ранней инвалидизации населения [4,7,8]. В структуре ХБП ведущее место занимает хронический гломерулонефрит (ХГН), в 2002 г. в Кыргызстане распространенность ХГН и нефротического синдрома составила 34,2 на 100 тыс. населения. Необходи-

мо также отметить, что к 2011 г. этот показатель вырос до 61,9 случая на 100 тыс. населения.

Общепризнано, что большинство пациентов с ХГН не доживает до наступления терминальной почечной недостаточности и погибает от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3,17]. Нередко кардиальные события тесно сопровождают течение ХГН. Во многих клинических случаях развитие этих процессов идет параллельными путями. В этой связи в исследованиях последних лет важная роль отводится своевременному устранению «почечных факторов» риска возникновения кардиальных патологий, среди которых протеинурия занимает лидирующее положение [13, 14]. Необходимо отметить, что большинство клинических исследований по изучению влияния протеинурии на ССЗ у лиц со вторичной нефропатией, т.е. у популяции людей, страдающих сахар-

ным диабетом (СД) и артериальной гипертензией (АГ), известно [22]. В то же время вклад нефротической протеинурии у лиц молодого возраста с ХГН на ранней стадии заболевания в развитие ССО изучен недостаточно.

**Цель исследования:** изучить роль нефротической протеинурии в свете рено-кардиальных взаимодействий при хроническом гломерулонефрите на ранней стадии заболевания.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на базе специализированного нефрологического отделения Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова. В исследование было включено 143 больных с нефротической формой ХГН на ранней стадии заболевания, из которых 70 больных (42 мужчины, 32 женщины, средний возраст 29,2±10,7 года) с величиной протеинурии менее 3,5 г/сут (1-я группа) и 73 пациента (51 муж-

**МУРКАМИЛОВ Илхам Торобекович** – врач нефролог I квалиф. категории, ассистент кафедры Кыргызской ГМА им. И.К. Ахунбаева, turkamilov.i@mail.ru; **КАЛИЕВ Рысбек** – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии общей практики с курсом семейной медицины КГМА им. И.К. Ахунбаева, засл. врач КР.