

Н. П. Митьковская  
Е. А. Григоренко  
Л. И. Данилова

# СЕРДЦЕ



**У** МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ  
РИСК



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет»  
Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Н. П. Митьковская  
Е. А. Григоренко  
Л. И. Данилова

# СЕРДЦЕ



**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ  
РИСК**



Минск  
«Белорусская наука»  
2008

УДК [616.12:616.379-008.64]-08

*Выпуск издания осуществляется по заказу  
Министерства информации Республики Беларусь*

**Митьковская, Н. П.** Сердце и метаболический риск /  
Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, Л. И. Данилова. – Минск :  
Беларус. наука, 2008. – 277 с. – ISBN 978-985-08-1010-6.

В монографии изложены кардиологические аспекты метаболического синдрома: современная концепция, влияние основных его компонентов на развитие и прогрессирование атеросклероза, пути реализации атеротромбогенного риска, клинические проявления ишемии миокарда, роль воспаления в развитии коронарного атеросклероза и прогрессировании инсулинорезистентности. Предложен алгоритм ранней диагностики коронарного атеросклероза на основании комплексного изучения сердечно-сосудистой системы, анализа результатов исследования гемостаза, состояния липидного и углеводного обмена, секреторной активности жировой ткани и гормонального статуса у больных при наличии метаболического синдрома и традиционных факторов риска.

Предназначена для терапевтов и кардиологов, а также для студентов старших курсов медицинских вузов.

Табл. 38. Ил. 27. Библиогр.: 309 назв.

#### Р е ц е н з е н т ы:

академик НАН Беларуси, профессор, доктор медицинских наук,  
главный научный сотрудник-консультант Республиканского  
научно-практического центра «Кардиология» *Г. И. Сидоренко*,  
профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры  
эндокринологии БелМАПО *Е. А. Холодова*

*Охраняется Законом Республики Беларусь об авторском праве.  
Воспроизведение всей книги либо любой ее части воспрещается  
без письменного разрешения авторов. Любые попытки нарушения  
закона будут преследоваться в судебном порядке.*

**ISBN 978-985-08-1010-6**

© Митьковская Н. П., Григоренко Е. А.,  
Данилова Л. И., 2008

© Оформление. РУП «Издательский дом  
«Белорусская наука», 2008

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	7
Условные обозначения .....	9
Введение .....	11
<b>Глава 1. Кардиологические аспекты метаболического синдрома</b> .....	<b>16</b>
1.1. Современная концепция метаболического синдрома .....	16
1.2. Диагностические критерии метаболического синдрома .....	23
1.3. Клинические аспекты метаболического синдрома .....	25
1.4. Влияние основных компонентов метаболического синдрома на развитие и прогрессирование атеросклероза .....	28
1.4.1. Инсулинорезистентность .....	32
1.4.2. Нейроэндокринные и иммуноцитоклиновые аспекты инсулинорезистентности .....	34
1.4.3. Причины развития абдоминального ожирения .....	52
1.4.4. Изменения липидного состава крови при метаболическом синдроме .....	56
1.4.5. Гемореология и дисфункция эндотелия .....	58
1.5. Особенности гормонального статуса у лиц с метаболическим синдромом .....	61
1.6. Менопаузальный метаболический синдром .....	63
1.7. Коронарный атеросклероз у лиц с метаболическим синдромом .....	66
1.7.1. Клинические проявления ишемии миокарда при метаболическом синдроме .....	66
1.7.2. Роль воспаления в развитии коронарного атеросклероза и прогрессировании инсулинорезистентности .....	68
1.7.3. Диагностика коронарного атеросклероза при наличии метаболического синдрома .....	73
<b>Глава 2. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца при наличии метаболического синдрома и традиционных факторов риска</b> .....	<b>85</b>
2.1. Клиническая характеристика больных .....	85
2.1.1. Характеристика объектов исследования .....	85
2.1.2. Основная группа обследуемых лиц .....	86
2.1.3. Группа сравнения .....	92
2.1.4. Группа контроля .....	93
2.1.5. Антропометрические показатели .....	94

2.1.6. Методы статистической обработки результатов исследования . . . . .	94
2.2. Структурно-функциональные особенности сердца и центральной гемодинамики у больных метаболическим синдромом	96
2.2.1. Методы ультразвукового исследования сердца . . . . .	96
2.2.2. Результаты эхокардиографического исследования больных ишемической болезнью сердца при наличии метаболического синдрома . . . . .	98
2.3. Функциональная проба с физической нагрузкой . . . . .	103
2.3.1. Диагностика стресс-индуцированной ишемии миокарда и определение индивидуальной толерантности к физической нагрузке . . . . .	103
2.3.2. Результаты функциональной пробы с физической нагрузкой у больных ИБС с метаболическим синдромом . . . . .	105
2.4. Скрининг коронарного кальция . . . . .	108
2.4.1. Патоморфологические особенности кальциноза артерий, влияние на развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения . . . . .	108
2.4.2. Визуализация коронарного кальциноза . . . . .	111
2.4.3. Исследование кальциноза коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом . . . . .	115
2.5. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с контрастированием . . . . .	119
2.5.1. Методика проведения мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий . . . . .	119
2.5.2. Результаты мультиспиральной компьютерной ангиографии с контрастированием коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом . . . . .	121
2.6. Корреляционные взаимоотношения между показателями нагрузочных проб, мультиспиральной компьютерной томографии и структурно-функциональными характеристиками миокарда левого желудочка . . . . .	124
2.7. Сравнительная оценка мультиспиральной компьютерной томографии и коронароангиографического исследования . . . . .	127

**Глава 3. Функциональное состояние некоторых биохимических и гормональных систем у лиц с метаболическим синдромом . . . . .** 132

3.1. Изменения липидного состава крови при метаболическом синдроме . . . . .	132
3.1.1. Методы исследования липидного спектра крови . . . . .	137
3.1.2. Показатели липидограммы у лиц с метаболическим синдромом . . . . .	141

3.2. С-реактивный белок при метаболическом синдроме, ассоциированном с ишемической болезнью сердца . . . . .	143
3.2.1. Определение концентрации С-реактивного белка . . . . .	143
3.2.2. Результаты определения концентрации С-реактивного белка у лиц с метаболическим синдромом . . . . .	144
3.3. Состояние некоторых гормональных систем у лиц с метаболическим синдромом . . . . .	145
3.3.1. Гормональные исследования . . . . .	147
3.3.2. Состояние глюкокортикоидной функции надпочечников . . . . .	149
3.3.3. Метаболизм гипофизарно-тиреоидных гормонов . . . . .	150
3.4. Результаты исследования углеводного обмена . . . . .	151
3.4.1. Определение концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина . . . . .	151
3.4.2. Нагрузочный тест толерантности к глюкозе. . . . .	152
3.4.3. Оценка инсулинорезистентности . . . . .	153
3.4.4. Результаты исследования углеводного обмена. . . . .	156
3.5. Корреляционные взаимоотношения между показателями мультиспиральной компьютерной томографии, структурно-функциональными характеристиками миокарда левого желудочка, нарушениями углеводного и липидного обмена . . . . .	160
<b>Глава 4. Состояние системы гемостаза . . . . .</b>	<b>164</b>
4.1. Исследование системы гемостаза . . . . .	164
4.2. Показатели коагулограммы пациентов с метаболическим синдромом . . . . .	165
<b>Глава 5. Секреторная активность жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца при метаболическом синдроме . . . . .</b>	<b>168</b>
5.1. Определение секреторной активности жировой ткани . . . . .	168
5.2. Оценка лептинорезистентности . . . . .	170
5.3. Сывороточная концентрация адипонектина . . . . .	174
5.4. Корреляционные взаимоотношения между показателями диагностических исследований, нарушениями коагуляционного гемостаза, уровнем С-реактивного протеина и секреторной активностью жировой ткани . . . . .	175
<b>Глава 6. Особенности поражения коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом . . . . .</b>	<b>178</b>
6.1. Состояние сердечно-сосудистой системы при развитии коронарного атеросклероза у больных с метаболическим синдромом и наличием традиционных факторов риска . . . . .	178

6.2. Анализ результатов исследования коагуляционного гемостаза, состояния липидного и углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом	185
6.3. Секреторная активность жировой ткани и гормональный статус лиц с метаболическим синдромом на фоне поражения коронарных артерий . . . . .	192
<b>Глава 7. Основные принципы лечения метаболического синдрома</b>	<b>198</b>
7.1. Лечение ожирения . . . . .	201
7.2. Коррекция нарушений углеводного обмена. . . . .	209
7.3. Современные принципы лечения сахарного диабета 2-го типа	209
7.4. Гиполипидемическая терапия . . . . .	239
7.5. Гипотензивная терапия. . . . .	242
7.6. Назначение дезагрегантов . . . . .	246
7.7. Лечение менопаузального метаболического синдрома . .	247
Заключение . . . . .	248
Рекомендации по практическому использованию результатов . .	251
Этапы скрининга с целью выявления лиц с метаболическим синдромом . . . . .	253
Алгоритм выявления, коррекции нарушений и наблюдения лиц с проявлениями метаболического синдрома . . . . .	255
Литература . . . . .	256

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежит феномен инсулинорезистентности, неизбежно приводит к снижению и утрате трудоспособности. Несмотря на стремительное развитие методов диагностики, совершенствование алгоритмов профилактики и лечения, ишемическая болезнь сердца остается ведущей патологией в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах мира.

В течение многих лет проводятся исследования, оценивающие относительную значимость и независимость риск-факторов в предсказании развития атеросклероза и его осложнений, продолжается поиск новых маркеров заболевания. Ограниченная прогностическая значимость выявления и оценки традиционных факторов риска при метаболическом синдроме диктует необходимость внедрения в клиническую практику новых методов ранней диагностики коронарного атеросклероза и подходов к стратификации сердечно-сосудистого риска. Углубленное изучение и ранняя диагностика ишемической болезни сердца, развивающейся на фоне метаболического синдрома, – основные способы улучшения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и инвалидизирующих осложнений сахарного диабета 2-го типа.

Учитывая негативное влияние изменений гормонального статуса, секреторной активности жировой ткани на структурно-функциональные характеристики миокарда левого желудочка, коагуляционный гемостаз, углеводный и липидный обмен, авторами обсуждается целесообразность включения



дополнительных диагностических методов в стандартный протокол обследования пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. Доступно изложена и аргументирована необходимость широкого внедрения скрининга коронарного кальция в работу учреждений практического здравоохранения.

Информация, изложенная в монографии, а также результаты проведенных исследований представляют интерес для широкого круга читателей-терапевтов, кардиологов, эндокринологов, врачей-гигиенистов и эпидемиологов.

## УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АГ	– артериальная гипертензия;
АД	– артериальное давление;
АК	– аортальный клапан;
АО	– абдоминальное ожирение;
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент;
Апо-А	– аполипопротеин-А;
Апо-В	– аполипопротеин-В;
БИМ	– безболевого ишемия миокарда;
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения;
ЖТ	– жировая ткань;
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка;
ИА	– индекс атерогенности;
ИБС	– ишемическая болезнь сердца;
ИЛ	– интерлейкин;
ИМ	– инфаркт миокарда;
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка;
ИМТ	– индекс массы тела;
ИОТС	– индекс относительной толщины стенок левого желудочка в диастолу;
ИР	– инсулинорезистентность;
КАГ	– коронароангиография;
КДД	– конечный диастолический размер левого желудочка;
КИ	– кальциевый индекс;
КСД	– конечный систолический размер левого желудочка;
КТ	– компьютерная томография;
ЛЖ	– левый желудочек;
ЛП	– левое предсердие;
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности;
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности;
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности;

ЛС	– лекарственные средства;
МЖП	– межжелудочковая перегородка;
МК	– митральный клапан;
МРТ	– магнитно-резонансная томография;
МС	– метаболический синдром;
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография;
МЦР	– микроциркуляторное русло;
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе;
ОБ	– окружность бедер;
ОКС	– острый коронарный синдром;
ОТ	– окружность талии;
ОХ	– общий холестерол;
ПАИ	– ингибитор тканевого активатора плазминогена;
ПГТТ	– пероральный тест толерантности к глюкозе;
ПЖ	– правый желудочек;
ПСМ	– производные сульфаниламочевины;
СД	– сахарный диабет;
СЖК	– свободные жирные кислоты;
СРБ	– С-реактивный белок;
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания;
ТГ	– триглицеролы;
T <sub>3</sub>	– трийодтиронин;
T <sub>4</sub>	– тироксин;
ТК	– трикуспидальный клапан;
ТТГ	– тиреотропный гормон;
ФВ	– фракция выброса;
ЧСС	– частота сердечных сокращений;
ЭКГ	– электрокардиограмма;
ЭхоКГ	– эхокардиография;
ФНО-α	– фактор некроза опухоли-альфа.

## ВВЕДЕНИЕ

Важным достижением в изучении проблемы роста заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии стала разработка концепции метаболического синдрома (МС), при котором сочетание таких факторов риска, как инсулинорезистентность (ИР), ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия, оказывает выраженный атерогенный эффект, увеличивающий повреждающий потенциал каждого компонента в конечном итоге в 2–3 раза [36, 47, 60, 77, 95, 106, 109, 131, 191, 196, 200]. Комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежит феномен инсулинорезистентности, неизбежно приводит к снижению и утрате трудоспособности. Несмотря на стремительное развитие методов диагностики, совершенствование алгоритмов профилактики и лечения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей патологией в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах мира [62, 74, 79, 94, 110, 132, 138, 203].

С учетом высокой распространенности метаболического синдрома его выявление и коррекция симптомов не могут быть задачей только одной области медицины – эндокринологии. Согласно концепции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основным исходом метаболического синдрома является развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [205, 227, 307]. Каждый третий пациент, госпитализированный в стационар по поводу стенокардии или инфаркта миокарда (ИМ), потенциально имеет все основные признаки метаболического синдрома [23, 54]. При этом, несмотря

на накопление в течение последних 15 лет научных данных о патогенезе и клиническом течении атеросклероза при метаболическом синдроме, в кардиологии отсутствует единый методологический подход к его ранней диагностике и лечению. Существующий разрыв между теоретическими данными и клинической практикой в конечном счете негативно влияет на качество оказываемой помощи пациентам с метаболическим синдромом, которых редко выделяют в группу особого риска развития коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений, а обычно принимают за людей, страдающих только артериальной гипертензией или сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) [31, 57, 206].

В течение многих лет проводятся исследования, оценивающие относительную значимость и независимость риск-факторов в предсказании развития атеросклероза и его осложнений, продолжается поиск новых маркеров заболевания [213, 297, 298]. Ограниченная прогностическая значимость выявления и оценки факторов риска при метаболическом синдроме диктует необходимость внедрения в клиническую практику новых методов ранней диагностики коронарного атеросклероза и подходов к стратификации сердечно-сосудистого риска. Углубленное изучение и ранняя диагностика ишемической болезни сердца, развивающейся на фоне метаболического синдрома, – основные способы улучшения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и инвалидизирующих осложнений сахарного диабета 2-го типа [2, 9, 76, 206, 221].

Эталонным методом диагностики ишемической болезни сердца остается коронароангиография (КАГ). Корреляция данных ангиографического исследования с реальным морфологическим субстратом считается исключительно высокой [78, 222, 226]. Тем не менее, несмотря на неоспоримую точность метода и его достаточную безопасность, ввиду наличия четких показаний к применению и низкой пропускной способности к нему редко приходится в настоящее время прибегать с чисто диагностическими целями. В подавляю-

щем большинстве случаев коронароангиография проводится пациентам, у которых диагноз ишемической болезни сердца сомнений не вызывает. Определение локализации и тяжести коронарных стенозов в этих случаях необходимо для решения вопроса о проведении внутрисосудистого либо кардиохирургического вмешательства.

Выявление ранних стадий коронарного атеросклероза у пациентов с метаболическим синдромом до сих пор является нерешенной задачей [193, 236, 249, 300]. В белорусской популяции потребность в визуализации коронарного русла огромна, но рентгеноконтрастная коронароангиография не может быть выполнена всем пациентам, нуждающимся в ней. У лиц с метаболическим синдромом вопрос раннего выявления ишемической болезни сердца приобретает витальную окраску, так как влечет за собой коррекцию симптомов, определяющих дальнейшее прогрессирование атеросклероза [63, 92].

В 1998 г. произошел качественный скачок в лучевой диагностике патологии сердца. В рекомендациях экспертов Европейского и Американского обществ кардиологов указывается, что скрининг коронарного кальция с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) является важной методикой выявления ишемической болезни сердца и может быть рекомендован для обследования пациентов с промежуточным риском развития осложнений этого заболевания. Данный тест позволяет определить, относятся ли на самом деле подобные лица, которые могут составлять до 40% популяции в возрасте старше 45 лет, к группе высокого или низкого риска [116, 123].

На сегодняшний день до конца не изучены особенности гормонального статуса при поражении коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом. Остается актуальной и значимой потребность выявления биохимических факторов агрессии, влияющих на злокачественное течение кардиоваскулярной патологии, поиска неинвазивных способов ранней диагностики атеросклероза как возможной альтернати-

вы ангиографическому исследованию, теряющему свое безоговорочное и абсолютное преимущество «золотого стандарта» для категории пациентов с наиболее неблагоприятным сочетанием факторов риска, приводящим к ранней манифестации ишемической болезни сердца.

В монографии представлены результаты комплексной оценки состояния коронарного русла, углеводного и липидного обмена, гормонального статуса лиц, имеющих метаболический синдром в сочетании с ишемической болезнью сердца, установлены взаимосвязи изучаемых инструментальных и лабораторных параметров, определяющие оптимальную диагностическую и лечебную тактику ведения пациентов. Степень новизны проведенного исследования обуславливает возникшая практическая необходимость оценки диагностической значимости инструментальных и биохимических маркеров ишемии миокарда у больных, имеющих метаболический синдром, отсутствие оптимального алгоритма ранней диагностики коронарного атеросклероза в случае неблагоприятной кластеризации факторов риска и низкой информативности нагрузочных тестов.

Авторы выражают огромную благодарность Белорусскому республиканскому фонду фундаментальных исследований, председателю Научного совета фонда академику В. А. Орловичу за оказанное доверие и финансовую поддержку фундаментальной (поисковой) научно-исследовательской работы «Комплексная оценка поражения коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом» (договор № Б07М-109 от 1 апреля 2007 г.), а также доктору медицинских наук, профессору, проректору по научной работе Белорусского государственного медицинского университета С. Л. Кабаку, главному врачу УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска В. С. Кушниренко, главному врачу УЗ «Минский консультационно-диагностический центр» А. В. Толкачеву, сотрудникам 2-й кафедры внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета, старшему научному сотруднику лаборатории иммунохимических

и радиоизотопных методов исследования ЦНИЛ Белорусского государственного медицинского университета Л. В. Картун, заведующей отделением лучевой диагностики Минского консультационно-диагностического центра кандидату медицинских наук Л. Л. Авдей, сотрудникам УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска: заведующей клинической лабораторией Е. Г. Огановой, заведующей отделением функциональной диагностики Э. И. Шкробневой, заведующей инфарктным отделением И. В. Головач, врачам и среднему медицинскому персоналу инфарктного отделения за сотрудничество в работе и поддержку при подготовке материала для монографии.



## **КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Indocti discunt et ament meminisse  
periti. Незнающие пусть научатся,  
а знающие вспомнят еще раз.

*Сенека*

### **1.1. Современная концепция метаболического синдрома**

В последнее время словосочетание «метаболический синдром» стало встречаться все чаще: о нем говорят кардиологи и эндокринологи, научные издания пестрят названиями исследований, посвященных данной проблеме, не обошли стороной этот вопрос и средства массовой информации. Однако до сих пор практическому врачу амбулаторного звена, который непосредственно сталкивается с лицами, имеющими МС, при их первичном обращении за медицинской помощью сочетание этих слов несет мало информации, поэтому есть необходимость разъяснения терминологии.

Метаболический синдром – это комплекс сцепленных на патохимическом и патофизиологическом уровне факторов, обуславливающих чрезвычайно высокий суммарный риск развития ИБС и других заболеваний, связанных с атеросклерозом [55, 95, 270].

Интерес к проблеме метаболического синдрома возник более 80 лет назад.

В 1922 г. профессор Г. Ф. Ланг отмечал наличие тесной связи артериальной гипертензии с ожирением, нарушениями углеводного обмена и подагрой. Длительное время МС считали приобретением геронтологического образа жизни в связи с преимущественной распространенностью его компонентов среди лиц пожилого и старческого возраста [35, 49].

В 1973 г. D. Kemp впервые описал «кардиологический синдром X», или «микрососудистую» стенокардию, включавший в себя типичную ангинозную боль, ишемические изменения на ЭКГ после стимуляции предсердий, положительные результаты нагрузочного теста и отсутствие ангиографически подтвержденного атеросклеротического стеноза коронарных артерий [273].

В 1988 г. американский ученый G. Reaven объединил ожирение, артериальную гипертензию, нарушение липидного и углеводного обмена в единый причинно связанный «синдром X», предложив гипотезу, согласно которой в основе этих сочетаний лежит снижение чувствительности тканей к инсулину [263].

В 1989 г. N. Kaplan ввел в кардиологию образное понятие «смертельный квартет» (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, гипертриглицеролемиа), при котором значительно увеличиваются показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [124].

В 1992 г. S. Haffner выдвигает термин «синдром инсулинорезистентности» как оптимальный механизм «смертельного квартета» [36, 309].

В 1993 г. L. Resnick представляет понятие «генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь» – свое видение «синдрома X», – которая проявляется артериальной гипертензией, инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД), ожирением, атеросклерозом и гипертрофией левого желудочка [241].

С середины 1990 годов в медицинских публикациях начинает преобладать термин «метаболический синдром», предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt еще в 1980 г. [107, 306].

В марте 2005 г. Международная федерация диабета (IDF) опубликовала новое определение метаболического синдрома, учитывающее этнические и региональные вариации в распределении факторов риска, поскольку критерии, верные для белого населения Северной Америки и Европы, не соот-

ветствовали истине в отношении жителей Африки, Индии, Китая, Полинезии и др. [139, 145, 158, 252]. Следом Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) и Американская диабетическая ассоциация (ADA) выступили с пресскрелизом, определяя круг проблем и спорных моментов. Помимо основных положений ADA/EASD консенсуса были опубликованы следующие вопросы [172]:

*метаболический синдром – что это такое?*

*существующие в мире различные критерии метаболического синдрома – в чем их противоречия?*

*метаболический синдром – это самостоятельная клиническая нозология?*

*последнее IDF определение метаболического синдрома – это «конец пути»?*

Согласно положениям ADA/EASD консенсуса, метаболический синдром (МС) – это номенклатура, используемая для описания кластера кардиоваскулярных факторов риска у индивидуумов с инсулинорезистентностью (Grundy S. M. et al., 2004).

В классическом варианте МС представляет собой сочетание артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, дислипидемии и нарушения толерантности к углеводам (рис. 1.1). В отличие от «механического скопления» факторов риска метаболический синдром имеет единое патогенетическое основание – наличие инсулинорезистентности, связующего звена между АГ, нарушением липидного и углеводного обменов [51, 75, 108, 150].

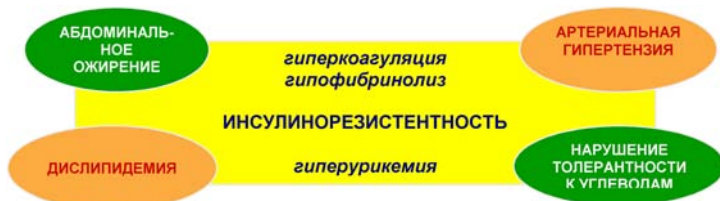


Рис. 1.1. Компоненты метаболического синдрома [54]

В конце 90-х годов были существенно расширены рамки представлений о нарушениях углеводного обмена и границах нормального АД, а также наряду с классическими компонентами в современное определение МС были включены гиперурикемия, повышение свертываемости крови, гипофибринолиз, микроальбуминурия и поликистоз яичников [9, 175, 278].

Традиционно гиперурикемия ассоциировалась с повышенным риском развития подагрических артритов, уратных тофусов и нефролитиаза. Ее выделение в качестве составляющей части метаболического синдрома не является общепризнанным. Однако нарушение пуринового обмена может играть важную роль в патогенезе формирования развернутой клинической картины МС. Связь между инсулинорезистентностью и уровнем мочевой кислоты обусловлена способностью инсулина замедлять ее выведение в проксимальных канальцах почек. У пациентов с метаболическим синдромом концентрация мочевой кислоты в крови 415 мкмоль/л и выше достоверно коррелирует с массой тела, показателями углеводного обмена, триглицеролиемией и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1, 25, 109].

Данные исследований, которые указывают на корреляцию между сочетанием факторов риска и вероятностью возникновения ИБС, очень противоречивы. Сам факт существования множества определений МС и различных подходов к формированию диагностических критериев подразумевает необходимость дальнейшего изучения этой патологии, тщательного определения ее практической клинической значимости.

Эпидемиологические исследования внесли весомый вклад в признание того, что МС следует рассматривать, с одной стороны, как целостное нарушение обмена веществ, а с другой – как важнейший фактор, способствующий развитию заболеваний, связанных с атеросклерозом [173, 251, 254, 295].

В разных этнических группах не все составляющие метаболического синдрома выражены в одинаковой степени.

Очевидно, что и генетические, и средовые факторы (диета, потребление алкоголя, образ жизни) определяют экспрессию отдельных компонентов МС [255].

Проспективные исследования, проведенные в Австралии, Финляндии, Франции, выявили наличие достоверной прямой связи между уровнем в крови инсулина и вероятностью развития ИБС в будущем у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе [185, 219, 304]. Общим для всех южноазиатских популяций является сочетание абдоминального ожирения и гиперинсулинемии с высокой распространенностью ИБС и СД 2-го типа, причем половые различия в риске развития ИБС выражены в меньшей степени, чем среди европейцев [254, 296]. У японских мужчин установлена взаимосвязь гиперинсулинемии не только с повышением уровня триглицеролов в крови, сочетающимся с низким содержанием холестерина ЛПВП, но и с концентрацией общего ХС, холестерина ЛПНП; выявлена взаимосвязь между инсулинорезистентностью, гиперкоагуляцией и гипофибринолизом [154].

При метанализе многих эпидемиологических исследований в Италии (24 558 мужчин, 20 558 женщин) было обнаружено, что частота встречаемости полного кластера компонентов МС является очень низкой: в среднем 2,4% у мужчин и 3,1% у женщин, сочетание трех компонентов отмечается в 10,6 и 10,5% соответственно. На основании полученных данных авторы сделали заключение о сравнительно малом вкладе полного МС в смертность от ССЗ [152]. Более того, если считать маркером инсулинорезистентности необходимость наличия всего набора метаболических нарушений, лежащих в основе общепризнанных диагностических критериев, это приведет к ошибочной недооценке ее роли.

Последнее десятилетие характеризовалось не только масштабными многоцентровыми клиническими исследованиями, фундаментальными открытиями молекулярно-генетических основ столь частой ассоциации артериальной гипертензии и ожирения, но и продолжающейся пандемией избыточного веса у населения разных континентов, сопровождаю-

щейся развитием нарушений углеводного обмена [131, 132, 139, 150, 151, 166, 173, 203, 209, 226, 248, 255, 270, 277, 278, 284, 288, 305]. Именно феномен инсулинорезистентности оказался лидирующим механизмом формирования артериальной гипертензии и ряда сердечно-сосудистых факторов риска. Инсулинорезистентность рассматривают как нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на инсулин (экзогенный и эндогенный), нарушение метаболизма углеводов, жиров, белков, изменение синтеза ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток, тканей организма. ИР с точки зрения E. Fabian et al. (2004) и многих других авторов имеет место в 100% случаев при наличии избыточной массы тела и в 80% случаев сахарного диабета 2-го типа [208, 209, 211, 219, 270, 279].

Сахарный диабет является актуальной медико-социальной проблемой для большинства стран мира. Частота возникновения этого заболевания значительно превысила ожидаемые параметры и в настоящий момент характеризуется Международной диабетической федерацией как эпидемия. По данным экспертной оценки, количество больных СД в 2007 г. может составить 246 млн (около 6% населения в возрасте 20–79 лет), а к 2025 г. увеличится до 380 млн (Diabetes Atlas IDF, 2006). В структуре сахарного диабета прогнозируется, что около 90–95% заболевших окажутся лица с СД 2-го типа. При этом эксперты говорят о том, что количество невыявленного СД может превышать зарегистрированный уровень в 2–3 раза [156, 180, 186, 269]. Следует учитывать тот факт, что еще больше пациентов будут иметь ранние изменения углеводного обмена: нарушенную гликемию натощак и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ).

Выделяют несколько уровней поломок, вызывающих нарушения углеводного обмена и приводящих в конечном итоге к формированию симптомокомплекса инсулинорезистентности (пререцепторный, рецепторный и пострецепторный) [252]. Для пререцепторного уровня нарушений верифицированы мутации, в результате которых образуются аномаль-

ные молекулы инсулина, рецепторного – дефекты, редуцирующие число рецепторов к инсулину, приводящие к аномальным формам инсулиновых рецепторов (IR) и инсулинрецепторного сигнала (IR/IRS-1), нарушениям аффинности IR. Для пострецепторного уровня описаны молекулярно-генетические дефекты, лежащие в основе аномальной трансдукции инсулинового сигнала [7, 66]. Таким образом, гипергликемия и гиперлипидемия потенцируют нарушения экспрессии множества генов, в том числе регулирующих биосинтез инсулина, его секрецию, передачу инсулинового сигнала [153, 296]. Неожиданным оказалось открытие Y. Shi et al. (2003) факта многократного возрастания числа генов, регулируемых инсулином, в условиях высокой концентрации глюкозы по сравнению с нормогликемией. С другой стороны, гипергликемия и гиперлипидемия – причины и одновременно следствия  $\beta$ -клеточной дисфункции при разнообразных нарушениях параметров гликемии у больных метаболическим синдромом – от нарушения гликемии натощак (FPG) или нарушения толерантности к глюкозе (IGT) до СД 2-го типа (табл. 1.1).

**Таблица 1.1. Показатели углеводного обмена (критерии, рекомендованные ВОЗ, 1999), ммоль/л**

Концентрация глюкозы в сыворотке крови	Нарушение гликемии натощак	Нарушение толерантности к глюкозе	СД 2-го типа
Базальная	6,1–7,0	< 7,0	$\geq 7,0$
Через 2 ч после приема 75 г глюкозы	< 7,8	7,8–11,1	$\geq 11,1$

В свете эволюционно-генетических закономерностей последовательность нарушений при метаболическом синдроме дебютирует с развития хронической гиперинсулинемии в ответ на систематически избыточное питание, что вызывает переполнение жировой ткани липидами, снижение числа рецепторов инсулина (защитная реакция клетки), развитие дислипидемии и гипергликемии, отложение липидов в сосудистой стенке (рис. 1.2).

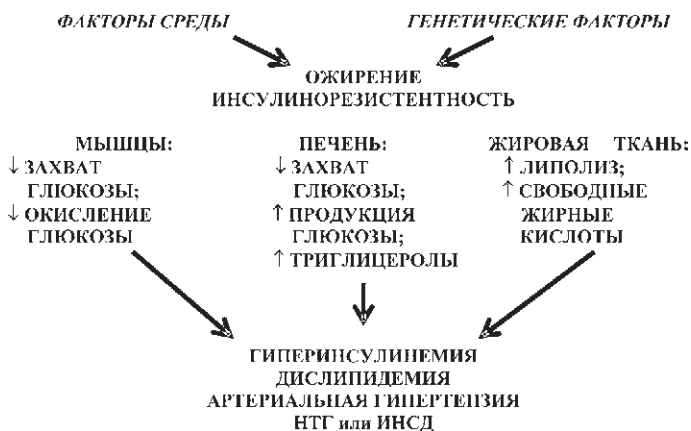


Рис. 1.2. Патологический каскад метаболического синдрома [55,60]

## 1.2. Диагностические критерии метаболического синдрома

На настоящий момент существуют три группы диагностических критериев метаболического синдрома. Критерии, рекомендованные АТР III, являются наиболее адаптированными к клинической практике (табл. 1.2). Они разработаны экспертами Национального института здоровья США, комиссией по лечению атеросклероза, действующей в рамках национальной образовательной программы.

Таблица 1.2. Критерии МС, рекомендованные АТР III (2001)

Фактор риска	Диагностический критерий
Абдоминальное ожирение (окружность талии)	Мужчины > 102 см, женщины > 88 см
Триглицеролы	> 150 мг/дл (> 1,69 ммоль/л)
ХС ЛПВП	Мужчины < 40 мг/дл (< 1,04 ммоль/л), женщины < 50 мг/дл (< 1,29 ммоль/л)
АД	> 130/85 мм рт. ст.
Уровень глюкозы натощак	> 100 мг/дл (> 6,1 ммоль/л)



Допустимо использование для диагностики МС критериев Всемирной организации здравоохранения (табл. 1.3), отличительной чертой которых является обязательное наличие инсулинорезистентности. Ее диагностика требует дополнительных специальных исследований состояния углеводного обмена, что затрудняет широкое применение этих критериев в практической медицине и является их главным недостатком.

*Таблица 1.3. Критерии МС, рекомендованные ВОЗ (1998)*

Фактор риска	Диагностический критерий
АГ	> 160/90 мм рт. ст.
Общее ожирение	ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>
Абдоминальное ожирение	ОТ/ОБ > 0,90 у мужчин, > 0,85 у женщин
Дислипидемия	ТГ 1,7 ммоль/л и/или ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у женщин, < 0,9 ммоль/л у мужчин
Нарушение углеводного обмена	НТГ или ИНСД
Микроальбуминурия	> 20 мкг/мин

Критерии Американской ассоциации клинических эндокринологов объединяют в себе критерии диагностики метаболического синдрома ВОЗ и экспертов Национального института здоровья США (табл. 1.4).

В 2005 г. Международная диабетическая федерация внесла изменения в существующие диагностические критерии МС, опубликовав «Консенсус Международной диабетической федерации о всемирном определении метаболического синдрома» (табл. 1.5).

Метаболический синдром диагностируется при наличии абдоминального ожирения и любых двух из перечисленных четырех факторов риска [31, 49, 60].

**Таблица 1.4. Критерии МС Американской ассоциации клинических эндокринологов (2004)**

Фактор риска	Диагностический критерий
Избыточная масса тела / ожирение	ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup>
Повышение уровня триглицеролов	> 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Снижение уровня холестерина ЛПВП	Мужчины < 1,04 ммоль/л (40 мг/дл), женщины < 1,29 ммоль/л (50 мг/дл)
Повышение АД	> 130/85 мм рт. ст.
Уровень глюкозы крови через 2 ч после нагрузки	> 140 мг/дл
Уровень глюкозы натощак	110–126 мг/дл
Другие факторы риска	Семейный анамнез ИНСД, АГ, ССЗ, синдром поликистоза яичников, гиподинамия, пожилой возраст, принадлежность к «неблагоприятной» этнической группе

**Таблица 1.5. Критерии МС Международной диабетической федерации (2005)**

Фактор риска	Диагностический критерий
Центральное (абдоминальное) ожирение	Окружность талии > 94 см у мужчин-европеоидов, > 80 см у женщин-европеоидов или этнически специфичные величины для представителей других рас
Повышение уровня триглицеролов	> 1,7 ммоль/л
Снижение холестерина ЛПВП	Мужчины < 1,0 ммоль/л, женщины < 1,3 ммоль/л
Повышение АД	> 130/85 мм рт. ст.
Повышение уровня глюкозы в плазме натощак	> 5,6 ммоль/л или ранее диагностированный СД 2-го типа

### **1.3. Клинические аспекты метаболического синдрома**

Есть два важных аргумента в пользу внедрения метаболического синдрома в клиническую практику и расширения сферы его применения. Первый – его распространенность среди взрослого населения. Она зависит от географии-

ческой и этнической особенности популяции, пола, возраста и диабетического статуса обследуемых [36, 47, 95]. В западных странах МС распространен у 25–35% населения, в возрасте старше 60 лет доля лиц с метаболическим синдромом составляет 42–43,5%. В США от него страдают примерно 47 млн граждан, распространенность среди мужчин – 24%, среди женщин – 23,4% [57, 131]. В России и Республике Беларусь эпидемиологических исследований по выявлению МС не проводилось.

Во-вторых, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у лиц с МС в 3–4 раза выше, чем при наличии одного из заболеваний, например артериальной гипертензии или ожирения [151, 292]. Согласно опубликованному в *Circulation* исследованию (NHANES II), **риск смерти от ИБС у больных с метаболическим синдромом** в 2 раза выше, чем у пациентов без этого синдрома [156]. При этом чрезвычайно важно учитывать, что выраженность каждого из компонентов, входящих в понятие МС, может резко отличаться от нормы (иметь пограничное значение), но если эти факторы сочетаются, их комплекс свидетельствует о нарушении цепи метаболических реакций, усугубляющих развитие атеросклероза.

Метаболический синдром развивается постепенно и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Зачастую уже развитие сердечно-сосудистых осложнений заставляет больных с МС обратиться к врачам. Очень важно диагностировать метаболический синдром на ранних этапах его развития, поскольку уже тогда он представляет собой угрозу развития в скором времени сахарного диабета 2-го типа и стенозирующего атеросклероза [1, 8, 135]. В этих случаях лечебные мероприятия могут способствовать приостановлению прогрессирования, а возможно, и обратному развитию его основных симптомов.

Для практического врача основанием для выявления **метаболического синдрома** должны быть следующие заболевания и состояния:

• артериальная гипертензия (60% больных, страдающих АГ, имеют различные клинические варианты метаболического синдрома) [108, 212, 273];

• ИНСД (среди лиц с сахарным диабетом 2-го типа МС встречается в 90% случаев) [138, 171, 211];

• ожирение (вероятность выявления МС увеличивается по мере нарастания массы тела) [12, 150, 186];

• нарушение обмена мочевой кислоты (гиперурикемия или подагра) [129];

• наличие ИБС, заболеваний периферических сосудов (вероятность обнаружения метаболического синдрома составляет 50%) [152, 173];

• цереброваскулярные заболевания [49, 110, 222];

• прямые родственники с ИБС в возрасте до 60 лет [127, 132].

Исходя из этого, алгоритм обследования лиц с проявлениями метаболического синдрома помимо рутинных исследований должен включать дополнительные диагностические тесты, направленные на выявление корректируемых факторов риска коронарного атеросклероза при первичной манифестации ИБС или на доклинической стадии заболевания (табл. 1.6).

**Таблица 1.6. Алгоритм диагностического обследования лиц с проявлениями метаболического синдрома на доклинической стадии ИБС**

Диагностический минимум	Дополнительный метод
Анамнез (наследственный, пищевые привычки, физическая активность, курение, алкоголь)	Коагулограмма
Антропометрические измерения (рост, вес, индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер, отношение ОТ/ОБ)	Уровень СРБ, мочевой кислоты
Измерение АД	Выявление инсулинорезистентности
Липидный спектр крови, включая уровень апо-белков	Скрининг коронарного кальция

Диагностический минимум	Дополнительный метод
Гликемия натощак	Определение содержания в крови гормонов щитовидной железы, кортизола, половых гормонов
Тест толерантности к глюкозе	Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием
Запись ЭКГ	Коронароангиография
Нагрузочный тест	?

#### **1.4. Влияние основных компонентов метаболического синдрома на развитие и прогрессирование атеросклероза**

До настоящего времени нет единого мнения о первопричине метаболических нарушений при развитии метаболического синдрома. Согласно гипотезе **G. Reaven**, **МС** вызывается неблагоприятным сочетанием генетических факторов и стиля жизни. За очень короткий в масштабах эволюции период времени наше общество в значительной своей части перешло к обильному питанию без естественных ранее периодов голодания и значительных расходов мышечной энергии. Можно полагать, что современный человек и в первую очередь мужчина, имеющий обычно менее развитую по сравнению с женщиной жировую ткань, расплачивается ИБС и инфарктом миокарда за сытость в сочетании с невосребованностью своей мышечной силы [13, 36, 94].

Пусковым механизмом в цепи метаболических нарушений является инсулинорезистентность, которая подразумевает нарушение инсулинопосредованной утилизации глюкозы в печени, скелетных мышцах и жировой ткани, а также снижение реакции инсулиночувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации. Таким образом, в зависимости от природы действия инсулина в трех важных системах организма формируется патологическая основа для развития клинических проявлений метаболического синдрома [95, 109].

Инсулин, который называют атерогенным гормоном, способен ускорять формирование атеросклеротических бляшек на тканевом уровне [138, 173]. Анализ накопленных в этой области знаний свидетельствует, что концентрация инсулина в плазме крови непосредственно влияет на все компоненты атеросклеротической бляшки: липидное ядро, коллаген, пенистые макрофаги, пролиферирующие гладкомышечные клетки. Происходят стимуляция пролиферации клеток, увеличение синтеза эндогенного холестерина и триглицеролов за счет воздействия инсулина на липогенные ферменты: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу и 3-гидроксиацетил-КоА-дегидрогеназу. Инсулин также усиливает синтез коллагена, инсулиноподобного фактора роста-1, вызывает гиперфибриногемию и увеличение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа [177, 198, 206].

Установленная жесткая взаимосвязь всех компонентов (абдоминальное ожирение, АГ, дислипидемия, ИР) обуславливает необходимость изучения и потенциальной коррекции «порочных кругов», описанных в патогенезе метаболического синдрома. Пациенты с избыточной массой тела, АГ, признаками дислипидемии требуют углубленного поиска нарушений углеводного обмена. Взаимосвязь между уровнем гликемии и риском сердечно-сосудистых заболеваний доказана многочисленными международными исследованиями (табл. 1.7) [227].

В настоящее время считается, что одним из ключевых моментов в развитии обменных нарушений при МС является абдоминальный тип ожирения. Именно повышение количества висцерального жира, как правило, сочетается с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и дислипидемией [34, 55, 228].

Представление о том, что жировая ткань не только энергетический резервуар, но и самостоятельный эндокринный орган, привело к быстрому развитию самостоятельного направления – *адипобиологии*. Еще в 60-е годы прошлого века Дж. Кеннеди, Г. Харвей и ряд других исследователей счита-

ли, что информация идет не только «от гормона к телу», но и «тело может быть источником гормона». На примере висцерального жира можно увидеть, как эти два принципа уживаются друг с другом. Жировая ткань абдоминальной области содержит рецепторы значительного числа гормонов и в то же время сама продуцирует адипоцитокينات [241, 250]. Наряду с динамикой взглядов на жировую ткань за исторически короткое время иногда диаметрально противоположным образом менялись и представления о функциональном предназначении секретируемых ею факторов: **факторе некроза опухолей, лептине, интерлейкине-6, ингибиторе-1 активатора плазминогена, адипонектине и др.**

*Таблица 1.7. Влияние нарушения углеводного обмена на риск развития и смертность от ССЗ*

Исследование	Результат
Decode Study, 1999	Повышение глюкозы в крови через 2 ч после нагрузки связано с повышением риска смертности независимо от гликемии натощак
Pacific and Indian Ocean Study, 1999	Изолированная гликемия через 2 ч после еды повышает риск смертности в 2 раза
Funagata Diabetes Study, 1999	Нарушение толерантности к глюкозе, но не гликемия натощак – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний
Whitehall. I Study, Pans Study, Helsinki Study, 1998	У мужчины с повышением постпрандиальной гликемии более чем на 2,5% более высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний
Diabetes Intervention Study, 1996	Постпрандиальная гликемия (но не гликемия натощак) связана с сердечно-сосудистой патологией
The Rancho-Bernardo Study, 1998	Повышение глюкозы крови более чем в 2 раза увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и коронарных заболеваний у пожилых пациентов

Для больных с абдоминальным ожирением характерно также сочетание гиперинсулинемии, повышения уровня апо-липопротеина-B и липопротеинов низкой плотности, кото-

рое выделяют под названием «атерогенная метаболическая триада», увеличивающая риск развития ССЗ в 20 раз (Quebec Cardiovascular Study).

В последние годы доказано, что МС тесно связан с воспалительными заболеваниями, некоторые из которых выступают в качестве его предвестников, и сопровождается нарушениями в системе гемостаза [114, 197, 267].

В клинической практике для оценки наличия воспаления среди других иммунологических маркеров особое значение придают С-реактивному белку. Выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем СРБ и факторами риска, такими как возраст, индекс массы тела, артериальное давление, курение, общий холестерол, триглицеролы и отрицательная корреляция с холестеролом липопротеинов высокой плотности, аполипопротеином А [223]. В исследовании, включавшем 1112 мужчин и 299 женщин, перенесших инфаркт миокарда, по данным коронароангиографии выявлена достоверная связь между повышением уровня СРБ и стенозированием коронарных артерий [234]. Результаты популяционных исследований свидетельствуют о том, что повышение уровня СРБ является фактором риска последующего развития сахарного диабета 2-го типа [9, 271]. Таким образом, дополнительная оценка концентрации С-реактивного белка усиливает диагностическую ценность критериев метаболического синдрома в отношении диабета и ИБС. Для прогнозирования риска сосудистых осложнений атеросклероза разработаны рекомендации, в основу которых положены уровни СРБ, представленные в табл. 1.9.

*Таблица 1.9. Оценка риска сосудистых осложнений по Р. М. Ridker, 2000*

Концентрация СРБ, мг/л	Риск развития сосудистых осложнений
0,1–0,7	Нет
0,8–1,1	Минимальный
1,2–1,9	Низкий
2,0–3,9	Умеренный
Более 4	Высокий



Гиперинсулинемия лежит в основе целого каскада метаболических изменений, которые прямо или опосредованно влияют на изменение коагуляционных свойств крови. Нарушения гемореологии в сочетании с гиперлипидемией способствуют тромбообразованию и ухудшению микроциркуляции в периферических тканях [25, 26, 61, 86, 235]. Поражение сосудов микроциркуляторного русла почек влечет за собой формирование нефропатии и усугубление тяжести АГ [75, 108, 141]. Изменение функциональной активности тромбоцитов при МС приводит к повышению их адгезивной и агрегационной способности. Большинство исследователей полагают, что именно тромбоцитарное звено в условиях ИР становится основным фактором, определяющим склонность к тромбообразованию [55, 81, 109].

#### **1.4.1. Инсулинорезистентность**

Сегодня инсулинорезистентность определяется как нарушение биологического ответа на экзогенный или эндогенный инсулин. ИР является центральным механизмом эволюции как СД 2-го типа, так и генерализованного метаболического синдрома в целом [9, 136]. Она тесно связана с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как АГ и дислипидемия, вносящими существенный вклад в развитие ишемической болезни сердца, поэтому для уменьшения риска развития осложнений необходимо не только достижение компенсации углеводного обмена, но и комплексная коррекция остальных метаболических нарушений [208].

Изучение генетических факторов, обуславливающих развитие ИР, отражает ее полигенный характер [7]. К развитию нарушений чувствительности к инсулину могут приводить мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), гликогенсинтетазы, лептина, гормоно-чувствительной липазы,  $\beta_3$ -адренорецепторов, фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), разобщающего протеина (ИСП-1), молекулярные

дефекты сигнальных белков, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы [7, 66].

ИР может быть обусловлена повышением уровня контринсулярных гормонов – глюкагона, катехоламинов, соматостатина, кортизола, пролактина; свободных жирных кислот; лептина; образованием антител к инсулину и его рецепторам при развитии аутоиммунной агрессии [44, 77].

Существенная роль ИР в патогенезе атеросклероза заключается, по-видимому, не столько в прямом действии на активацию эндотелия, пролиферацию гладкомышечных клеток, сколько в ее ассоциации с другими метаболическими нарушениями, каждое из которых обладает атерогенным потенциалом.

В зависимости от природы действия инсулина в трех важных системах организма создается патологическая основа для развития клинических проявлений метаболического синдрома. ИР является основным интегральным механизмом, вокруг которого формируется цепь эндокринных и гемодинамических нарушений, неизбежно приводящих к снижению и утрате трудоспособности. Сопутствующая системная гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, необходимой для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки; с другой – патологической, способствующей возникновению метаболических и органических нарушений, приводящих к развитию ИБС, СД 2-го типа и других сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом [43, 51, 139, 189]. Высокая распространенность ИР в популяции говорит о том, что ее диагностика является в настоящее время приоритетной проблемой. Пациенты с избытком массы тела, показателем отношения окружности талии к окружности бедер более 0,8, АГ, признаками дислипидемии требуют углубленного поиска нарушений углеводного обмена с целью максимального раннего назначения комплексной терапии, направленной

на стимуляцию обменных процессов, повышение чувствительности тканей к инсулину без стимуляции его секреции, что может привести к полному или частичному восстановлению обменных нарушений [21, 38, 65].

#### **1.4.2. Нейроэндокринные и иммуноцитоклиновые аспекты инсулинорезистентности**

В последнее десятилетие произошли коренные изменения взглядов на роль жировой и мышечной тканей в механизмах формирования инсулинорезистентности, развитии ее метаболических и клинических проявлений. Полагают, что наблюдаемая в современном мире пандемия избыточного веса и ожирения не может быть объяснена только диетическими причинами. Вклад изменений физической активности, пожалуй, не менее серьезен. Большинство положительных эффектов мышечной нагрузки, безусловно, связаны со скелетной мускулатурой, вовлеченной в ее выполнение. Физические упражнения влияют на композицию мышечной ткани, изменяя соотношение разных типов миофибрилл, а также ее фенотип в сторону увеличения окислительного потенциала [103]. Предполагают важный вклад физических упражнений в модуляцию экспрессии ряда сигнальных молекул в жировой и мышечной ткани [34, 35].

Если ранее ЖТ рассматривали исключительно как депо триглицеролов и источник свободных жирных кислот, то на настоящий момент – это важный нейроиммуноэндокринный орган, продуцирующий гормоны (лептин), цитокины и адипокины, нейромедиаторы и нейрорегуляторы (ангиотензиноген), компоненты системы гемостаза [7, 13, 203, 282].

Основными функциями жировой ткани являются:

- депонирование энергии;
- поддержание метаболического гомеостаза;
- нейроиммуноэндокринное регулирование.

Адипоциты не только способны к накоплению энергии, но и являются источником синтеза и секреции целого ряда

цитокинов и биологически активных медиаторов – адипокинов (или адипоцитокинов), обладающих различными локальными (аутокринными и паракринными) и центральными эффектами. Сейчас уже известно более сотни адипокинов, к которым относятся лептин, резистин, фактор некроза опухолей- $\alpha$ , адипонектин, висфатин, апелин и многие другие [16, 93, 166].

Взаимодействие жировой и мышечной тканей обеспечивается путем продукции сигнальных цитокинов и играет ключевую роль в метаболическом и энергетическом гомеостазе. Уникальные открытия миокинов позволяют говорить об иммуноцитокиновой и нейроэндокринной функции (продукция ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и др.) мышечной ткани [34, 49, 55]. Нарушение продукции миокинов при ожирении сопровождается снижением экспрессии миостатина, что потенцирует метаболические проявления феномена инсулинорезистентности и предопределяет необходимость длительных и хронических физических упражнений умеренной интенсивности для адекватной продукции сигнальных молекул. Физические упражнения защищают адипоциты от гипертрофии и инсулинорезистентности, регулируя активность синтетазы жирных кислот; нормализуют инсулинстимулированный захват глюкозы путем стимуляции экспрессии транспортера глюкозы-4 (GLUT-4) и его мобилизации плазменной мембраной [7]. Также эффекты воздействия физических упражнений на жировую ткань заключаются в модуляции системы фактора некроза опухолей у лиц с нарушением толерантности к глюкозе путем снижения плазменных концентраций ФНО- $\alpha$  и растворимых рецепторов ФНО 2-го типа (ФНО R2). **На настоящий момент не получено доказательства прямого действия физических упражнений на продукцию адипонектина, даже после потери 40% избыточной жировой ткани, когда уровень гиперлептинемии достоверно снижается [166, 271].**

По мере развития ожирения происходит не только увеличение размеров и количества адипоцитов (гипертрофиче-

ская/гиперпластическая экспансия жировой ткани), но и изменение их функциональной активности, способствующее развитию ожирение-ассоциированных клинических и метаболических изменений. Жировая ткань как эндокринный орган принимает активное участие не только в поддержании гомеостаза обмена веществ и массы тела, но и в системном воспалении, коагуляции и фибринолизе, инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и атеросклеротическом поражении сосудистого русла [50, 94, 107, 200].

Липотоксичность жирных кислот и дисбаланс провоспалительных адипокинов прямо или опосредованно запускают целый ряд повреждений, в основе которых лежат системная инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция и атеросклероз. Жировая ткань оказывает прямое влияние на течение процесса атерогенеза и атеротромбогенеза, являясь поставщиком значительного количества провоспалительных цитокинов, которые принимают участие во всех этапах повреждения сосудистого русла задолго до появления выраженной клинической симптоматики [57, 138, 173].

**Лептин.** Лептин (от греч. *Leptos* – худой) – многофункциональный гормон жировой ткани, продуцируемый адипоцитами, является высокомолекулярным белком массой 16 кДа, состоящим из 167 аминокислотных остатков. Открытие в 1994 г. лептина (продукта гена ожирения – **ob gene**) изменило взгляд на проблему ожирения. Рецепторы лептина обнаружены во многих органах: головном мозге, сердце, почках, печени, поджелудочной железе и др. Выделяют 6 изоформ рецепторов лептина (*LepRa–LepRf*). Длинноцепочечный рецептор (*LepRb*) – единственный рецептор лептина, локализующийся в головном мозге, – состоит из внеклеточно расположенного участка, внутриклеточного участка передачи сигнала и трансмембранного участка. *LepRb* локализуется в центре насыщения – вентромедиальном ядре гипоталамуса, а также в дугообразном, дорсомедиальном и паравентрикулярном ядрах. Связывание лептина с рецептором *Rb* обуславливает последующее фосфорилирование цито-

плазматической тирозинкиназы JAK 2 (Janus kinase), которая фосфорилирует белки – переносчики сигнала и активаторы транскрипции STAT 3 (Signal transducer and activator of transcription). Одним из важных последствий активации молекулы STAT 3 является снижение экспрессии генов эндоканнабиноидов, одной из многочисленных функций которых является контролирование повышения аппетита [179]. Лептин, интегрированный в систему обратной связи с гипоталамическими нейропептидами, в первую очередь с нейропептидом Y (НПУ), agouty-связанным пептидом (AgRP), замедляет их активность и, таким образом повышая экспрессию  $\alpha$ -меланоцитостимулирующего гормона ( $\alpha$ -MSH), является важным фактором, участвующим в системе регуляции голода и насыщения [32, 160, 139, 153].

Проникнув в гипоталамус, лептин посредством влияния на лимбическую систему и ствол мозга снижает потребность в пище. Таким образом, теоретически можно было бы ожидать, что с увеличением концентрации лептина уменьшается потребление пищи. Наиболее простая гипотеза ожирения, предложенная после открытия данного гормона, предполагала, что у пациентов с ожирением существует либо абсолютный дефицит лептина, либо аномалии его продукции, а также аномалии структуры непосредственно гормона и его рецепторов. Последовали описания больных с аномалиями в структуре генов, кодирующих образование лептина либо рецепторов к нему; обнаружены соответствующие мутации у нескольких человек, у которых с раннего детства развилось тяжелейшее ожирение, в том числе с дефицитом лептина. Тем не менее у подавляющего числа лиц с ожирением не было выявлено аномалий гена лептина и его рецепторов, а, напротив, отмечалась гиперлептинемия. Введение лептина больным с его дефицитом привело к снижению массы тела только у нескольких человек, включенных в исследование. Установлено, что зачастую при ожирении уровень лептина возрастает пропорционально объему жировой ткани [34, 87, 195].

Феномен лептинорезистентности впервые был зарегистрирован в 1995 г. у детей с избыточной массой различной этиологии. На сегодняшний день уже широко используется термин «лептинорезистентность», при этом установлено, что этот феномен нередко сочетается с инсулинорезистентностью. Существует несколько причин потери чувствительности к лептину, основными из которых являются плохая проницаемость гематоэнцефалического барьера для лептина и аномалии структуры связывающего белка либо гипоталамических рецепторов лептина (LepRb).

Продукция лептина клетками жировой ткани находится под гормональным контролем. Важную роль играют половые стероиды, что может объяснить четкую половую разницу сывороточного уровня лептина: у мужчин 1,2–9,5 нг/мл, у женщин 4,1–25 нг/мл. Установлено влияние лептина на иммунную систему, синтез инсулина, инсулиночувствительность печени и мышечной ткани [186]. Активация симпатoadреналовой системы под воздействием лептина вызывает усиление частоты сердечных сокращений и задержку жидкости, приводит к росту сердечного выброса, артериального давления и развитию АГ. Таким образом, многие из патологических проявлений метаболического синдрома имеют непосредственную связь с широким спектром гормонального воздействия лептина [35, 189, 241].

**Адипонектин** (другие названия АСРБ30, GBP28) в отличие от лептина, ИЛ-6, ПАИ-1, ФНО- $\alpha$  выполняет протективную роль, потенцируя влияние инсулина на эндотелиальную функцию, тонус сосудистой стенки, агрегацию тромбоцитов. Обсуждается возможное антиатерогенное действие адипонектина – его низкий уровень рассматривается как индикатор ИР и высокого риска развития клинико-лабораторных проявлений МС и ИБС [34, 35, 188].

Ген адипонектина AMP1 находится на коротком плече 3-й пары хромосом. Непосредственно в кровотоке адипонектин секретируется в виде полипептида, в составе которого находится 244 аминокислотных остатка. Концентрация

адипонектина составляет почти 0,01% всех белков плазмы (5–10 мкг/мл). Полипептид быстро диссоциирует на три основные формы изомеров: высокомолекулярные (ВМА), среднемолекулярные (СМА) и низкомолекулярные (НМА). Биологическая роль и уровень активности различных изоформ адипонектина продолжают уточняться. Снижение уровня ВМА ассоциировано с более выраженным ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией. Повышение соотношения ВМА/СМА, но уменьшение концентрации НМА наблюдаются в процессе снижения массы тела [188]. Среди всех изоформ адипонектина наиболее высокой биологической активностью обладают ВМА и СМА. Уровень адипонектина имеет половые и индивидуальные генетические различия: у женщин регистрируются более высокие его концентрации, чем у мужчин [178, 188].

Биологическое действие адипонектина реализуется путем взаимодействия со своими рецепторами. На настоящий момент верифицированы два вида рецепторов – AdipoR1 и AdipoR2, которые взаимодействуют со всеми его изоформами, лишь изменяя свою аффинность к ним. Для рецепторов адипонектина не характерна выраженная ткане- и органоспецифичность, однако уровень экспрессии AdipoR1 выше в клетках поперечно-полосатой мускулатуры, а AdipoR2 – в печени [7, 13, 15, 188]. В здоровом организме экспрессия рецепторов адипонектина коррелирует с уровнем инсулинемии, но значительно снижается в случае сахарного диабета (особенно в жировой ткани и скелетной мускулатуре).

Установлена выраженная отрицательная корреляция уровня адипонектина с триацилглицеролами и положительной с ЛПВП у больных сахарным диабетом 2-го типа. Было также показано, что у пациентов с СД 2-го типа и ишемической болезнью сердца уровень адипонектина ниже, чем у пациентов без ИБС, что может свидетельствовать о его антиатерогенных свойствах [198, 228, 267].

Главные пути реализации антиатерогенных механизмов адипонектина:



- увеличение синтеза оксида азота эндотелиоцитами;
- супрессия апоптоза эндотелиоцитов;
- снижение секреции провоспалительных цитокинов макрофагами;
- улучшение эндотелийзависимой вазодилатации;
- увеличение продукции антагонистов рецепторов к ИЛ-10 и ИЛ-1;
- супрессия трансформации макрофагов в пенистые клетки;
- повышение экспрессии тканевого ингибитора металл-протеиназы-1 (снижение уровня ФНО- $\alpha$ );
- предотвращение гиперплазии и пролиферации гладких мышечных волокон эндотелия;
- угнетение экспрессии эндотелиального фактора роста;
- уменьшение адгезии тромбоцитов к эндотелию.

Гипоадипонектинемия, возникающая у пациентов с метаболическим синдромом, может способствовать ускорению развития атеросклеротических изменений. Обнаруженная взаимосвязь между низким уровнем адипонектина, ожирением, инсулинорезистентностью, ИБС и дислипидемией позволяет рассматривать адипонектин в качестве еще одного маркера метаболического синдрома. Однако протективная роль адипонектина при ожирении утрачивается в отношении развития атеросклероза в связи с его низким уровнем в плазме крови [178, 188, 271].

По экспериментальным данным, введение рекомбинантного адипонектина приводит к усилению подавляющего действия инсулина на продукцию глюкозы печенью. Этот эффект связан со снижением экспрессии таких ферментов глюконеогенеза, как глюкозо-6-фосфатаза и фосфоенолпируваткарбоксихиназа [211, 269].

Таким образом, адипонектин регулирует энергетический гомеостаз и оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффекты. Показано, что чем выше содержание данного гормона, секретлируемого жировыми клетками, тем меньше риск развития инфаркта миокарда. Также существуют данные о том, что адипонектин способствует уменьшению

воспалительной реакции, которая вносит свой отрицательный вклад в развитие сердечной патологии. Несмотря на то что полученные результаты достоверны только для мужской половины населения, многие исследователи считают, что эти данные помогут в разработке новых методов лечения и профилактики болезней системы кровообращения [175, 241].

Продукцию адипонектина у человека увеличивают **агонисты нуклеарных пероксисом пролифератор-активирующих рецепторов- $\gamma$** . Рассматриваемое семейство нуклеарных рецепторов выполняет плеотропные биологические функции, включающие регуляцию метаболизма липидов и параметров энергетического обмена. В свою очередь активность PPAR $\gamma$  зависит от уровня экспрессии адипонектина [130].

Открытые менее 15 лет назад **пероксисом пролифератор активирующие рецепторы (PPAR)** превратились из факторов, влияющих на  $\beta$ -окисление липидов и дифференциацию адипоцитов, в важнейшие компоненты физиологии и патогенеза наиболее распространенных заболеваний современного человечества – сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза и эссенциальной артериальной гипертензии. При изучении PPAR получены уникальные данные о молекулярных механизмах развития инсулинорезистентности, метаболического синдрома, атеросклеротического поражения коронарных артерий и АГ [130, 240].

Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы – это группа внутриядерных белков, центральных регуляторов энергетического гомеостаза организма животных и человека, относящихся к семейству ядерных гормональных рецепторов, имеющих в своем составе около 500 аминокислотных остатков. Парадоксальное для человека название PPAR получили вследствие того, что первый из них – PPAR- $\alpha$  – был обнаружен в 1990 г. в процессе изучения механизма пролиферации пероксисом у грызунов. У людей PPAR- $\alpha$  никакого отношения к данному процессу не имеет, другие два типа PPAR ( $\beta$  и  $\gamma$ ) не связаны с пролиферацией ни у животных, ни у человека. Каждый из PPAR ( $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) управляет актив-

ностью определенного ансамбля генов, контролирующих процессы внутриклеточного обмена, рост, дифференциацию и апоптоз клеток. Они инициируют и ускоряют либо тормозят транскрипцию генов, действуя подобно диспетчеру или дирижеру [224, 247].

В противоположность другим ядерным рецепторам, имеющим строго специфичные лиганды, PPAR активируются широким спектром метаболитов и синтетических соединений. Лигандами PPAR- $\alpha$  являются нативные ненасыщенные жирные кислоты, медиаторы воспаления, нестероидные противовоспалительные средства и фибраты; PPAR- $\gamma$  – окисленные жирные кислоты, такие как олеиновая, линоленовая и арахидоновая, простагландины, лекарственные препараты из группы глитазонов. PPAR- $\alpha$  широко распространены в печени, сердце, скелетных мышцах, проксимальных канальцах почек, бурой жировой ткани, эндотелии сосудов. PPAR- $\gamma$  найдены в жировой ткани, мочевом пузыре, печени, миокарде, макрофагах, толстом кишечнике и селезенке.

Основная физиологическая функция PPAR- $\alpha$  связана с регуляцией окисления жирных кислот в митохондриях скелетных мышц и миокарда. Многочисленные экспериментальные исследования также доказали витальное значение пероксисом пролифераторактивирующих рецепторов в углеводном обмене. Как правило, у PPAR- $\alpha$  – нуль мышей развивается тяжелая гипогликемия, они неспособны к образованию кетоновых тел в печени, являющихся альтернативным энергетическим субстратом для мозга, что приводит к их быстрой гибели.

Прогресс в понимании патогенеза основных сердечно-сосудистых заболеваний во многом связан с изучением роли жировой ткани в энергетическом гомеостазе и PPAR- $\gamma$  в жировом и углеводном обмене. На сегодняшний день PPAR- $\gamma$  рассматривают как главный фактор адипогенеза и резервирования ТГ. ЖТ является ключевым регулятором уровня свободных жирных кислот не только путем поглощения их избытка из циркуляции и поставления в системный крово-

ток в период голодания, но и путем секреции ряда гормонов. PPAR- $\gamma$  полностью контролируют клеточный цикл адипогенеза, осуществляют наблюдение за секрецией цитокинов (фактора некроза опухолей альфа, адипонектина, лептина и резистина). Эксперименты с введением агонистов (лиганд) и антагонистов PPAR- $\gamma$  доказывают значимость их полноценной функции для зрелой жировой ткани, реагирующей увеличением размеров и количества адипозитов на усиление активности PPAR- $\gamma$  и уменьшением – на ее снижение [7, 15, 130, 224, 269, 282].

Установление важной роли PPAR в развитии метаболического синдрома, компонентами которого являются атерогенная дислипидемия и артериальная гипертензия, однозначно свидетельствовало о влиянии ядерных рецепторов на течение коронарного атеросклероза. В атеросклеротическом поражении сосудов важнейшую роль играют три компонента: дисфункция эндотелия, нагруженные окисленными липопротеинами макрофаги и пролиферирующие в очаге воспаления сосудистой стенки гладкомышечные элементы. PPAR- $\gamma$  экспрессированы во всех компонентах развивающейся атеромы: клетках эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов и макрофагах. Они обеспечивают противовоспалительную активность, ингибируя выделение иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов, усиливают продукцию синтазы оксида азота и сэквенджер-рецептора А. PPAR- $\gamma$  также подавляют присоединение к моноцитам молекул адгезии, находящихся на поверхности эндотелия, и проникновение макрофагов в субинтимальное пространство. Совсем недавно установлено, что PPAR- $\gamma$  угнетает транскрипцию гена тромбоксансинтазы, рецептора тромбксана, тромбоцитозависимого и базального факторов роста фибробластов, что указывает на антиатерогенный эффект их активации. PPAR- $\gamma$  усиливают синтез транспортных протеинов СЖК, направляя их в жировые депо, а PPAR- $\alpha$  – экспрессию аполипротеина-А, увеличивая образование липопротеинов высокой плотности, обеспечивающих обрат-

ный транспорт холестерина в печень, где он поглощается с помощью сэквенджер-рецепторов, транскрипция которых также контролируется PPAR- $\alpha$ .

Таким образом, результатом действия обоих рецепторов является снижение уровня СЖК, атерогенных липопротеинов и увеличение содержания ЛПВП, что само по себе указывает на вероятную роль PPAR в атерогенезе и перспективность использования их агонистов, особенно активирующих одновременно оба типа рецепторов, в профилактике и лечении атеросклероза [224, 240].

По современным данным, фибраты являются лигандами PPAR- $\alpha$ , гиполипидемическое и противовоспалительное действие статинов реализуется путем стимуляции PPAR- $\gamma$ . Активно ведется поиск лигандов двойного действия, однако испытания их сочетаний показали парадоксальное снижение ЛПВП, что указывает на необходимость проведения дальнейших исследований.

**Фактор некроза опухолей.** В 1985 г. у пациента с кахексией, обусловленной онкологическим заболеванием, был обнаружен гормон, который назвали кахексином, а в последующем переименовали в фактор некроза опухолей (ФНО). Со временем было выделено целое семейство полифункциональных цитокинов ФНО, занимающих ключевые позиции в осуществлении не только иммунных и нейроэндокринных функций в организме, но и основных регуляторов энергетического гомеостаза организма [34, 237].

Одним из основных источников синтеза белка фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) является жировая ткань, помимо адипоцитов его источниками являются макрофаги, лимфоциты, пенстые клетки, эндотелиоциты и др.

Изначально структура ФНО- $\alpha$  состоит из 212 аминокислотных остатков и представляет собой трансмембранный протеин II типа (стабильный гомотример). В последующем металлопротеиназа и ФНО- $\alpha$ -конвертирующий фермент превращают его путем протеолиза из трансмембранной формы в растворимый гомотримерный цитокин (sФНО) массой

26 кДа, который имеет тенденцию к диссоциации на биологически неактивную и активную форму ФНО- $\alpha$ , в состав последнего входит 185 аминокислотных остатков и масса составляет 17 кДа. Известны две изоформы рецепторов ФНО- $\alpha$ : ФНО-R1 и ФНО-R2. Экспрессия ФНО-R1 происходит практически во всех тканях организма, он способен связываться одинаково хорошо с трансмембранной формой ФНО и активной формой ФНО- $\alpha$ , тогда как ФНО-R2 обнаружен лишь в клетках иммунной системы и реагирует только с трансмембранной формой ФНО, а его роль еще уточняется [190, 269].

Уровень экспрессии ФНО- $\alpha$  характеризуется четкой положительной корреляцией со степенью ожирения (ИМТ), индексом ОТ/ОБ и степенью гиперинсулинемии, а также отрицательной корреляцией с активностью липопротеид-липазы в жировой ткани. При ожирении ФНО- $\alpha$  играет ведущую роль в повышении экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 и нарушении функции адипоцитов бурой жировой ткани. Механизм воздействия ФНО- $\alpha$  на инсулинорезистентность заключается в ослаблении трансдукции инсулинового сигнала из-за снижения активности тирозинкиназы рецептора инсулина и фосфорилирования серина в субстрате инсулинового рецептора-1. Установлено, что ФНО- $\alpha$  подавляет экспрессию гена, ответственного за синтез ГЛЮТ-4 (транспортёров глюкозы). По экспериментальным данным, у мышей с алиментарным ожирением, не имеющих функциональных копий гена ФНО- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ -/-), сохраняется высокая чувствительность к инсулину в отличие от животных ФНО- $\alpha$ +/- [198].

С современных позиций ФНО- $\alpha$  рассматривают в качестве медиатора ИР и регулятора энергетического метаболизма в организме, что реализуется путем координации функциональных взаимосвязей между жировой тканью и инсулиночувствительными органами и тканями, такими как печень и мышцы. **N. Dorazio et al. (2005) показали, что увеличение синтеза ФНО- $\alpha$  приводит к уменьшению активно-**

сти тирозинкиназы инсулинового рецептора и снижению его функции, уменьшению экспрессии внутриклеточных переносчиков глюкозы ГЛЮТ-4, снижению поступления глюкозы в мышечную и жировую ткань, повышению липолиза и высвобождения СЖК. Как показано *in vivo*, ФНО- $\alpha$  может действовать в синергизме с другими цитокинами, секретлируемыми адипоцитами, ИЛ-1, ИЛ-6, а также стимулировать секрецию лептина [103, 248].

**Резистин.** В 2001 г. был выделен полипептид – резистин, который секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами в основном абдоминальной локализации. Он представляет собой протеин, в состав которого входят 108 аминокислотных остатков массой 12,5 кДа. Ген резистина располагается на 19-й паре хромосом. Резистин был открыт во время тщательного изучения функций жировой ткани как эндокринного органа и ее участия в процессах инсулинорезистентности.

Физиологическая роль резистина в патогенезе метаболических нарушений по сей день является предметом многочисленных исследований. В первых наблюдениях было показано, что высокий уровень резистина в плазме крови отмечен у пациентов с ожирением. В последующем появились новые сведения о вовлечении гормона в систему генерализованного иммунного воспаления, поскольку главным источником резистина являются моноциты периферической крови, его высокий уровень повышает экспрессию многих провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ ), активность молекул межклеточной (ICAM-1) и внутрисосудистой (VCAM-1) адгезии [94, 233, 269, 271]. Резистин не является прямым маркером инсулинорезистентности, а его участие в этом процессе и связанных с ним состояниях опосредованно, потому как инсулинорезистентность, ожирение и хроническое иммунное воспаление – тесно сопряженные процессы. Последние наблюдения обнаруживают все больше новых свойств резистина, как провоспалительного цитокина и ключевого участника воспалительной реакции,

которая в свою очередь может сочетаться или нет с инсулино-резистентностью [15].

**Висфатин.** Висфатин является адипоцитокином с инсулиномиметическим эффектом. Он был выделен совершенно недавно в клетках висцеральной жировой ткани как колониестимулирующий фактор В-лимфоцитов, а в дальнейшем переименован. Синтез данного адипоцитокина регулируют некоторые факторы, включая ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, гормон роста и глюкокортикоиды. Висцеральные адипоциты – не единственные источники висфатина, его мРНК обнаружена в гепатоцитах, клетках поперечно-полосатой мускулатуры, нейтрофилах. Функция и свойства данного гормона жировой ткани пока уточняются. На сегодняшний день уже достаточно точно известен ряд свойств висфатина. Во-первых, подобно инсулину, он запускает механизмы утилизации глюкозы адипоцитами и миоцитами из кровотока и подавляет глюконеогенез в гепатоцитах. Этот эффект реализуется посредством инсулиновых рецепторов: при связывании с висфатином происходит активация тирозинкиназы, что приводит к фосфорилированию внутриклеточных белков, опосредующих различные эффекты инсулина. Натощак 10% инсулиновых рецепторов взаимодействуют с висфатином, а после приема пищи – только 3%. Повышение уровня висфатина в плазме крови у лиц с избыточным количеством жировой ткани – своего рода компенсаторная реакция организма, которая позволяет в условиях избыточного питания сохранить нормогликемию. Во-вторых, висфатин стимулирует дифференцировку преадипоцитов в зрелые клетки жировой ткани, ускоряя процессы накопления триацилглицеролов внутри клетки, дополнительного их синтеза из глюкозы и иницируя экспрессию генов пероксисом пролифератор-активирующих рецепторов- $\gamma$ , синтазы жирных кислот, диацилглицерол-ацилтрансферазы, адипонектина. Уровень висфатина в плазме крови тесно коррелирует с количеством жировой ткани, ИМТ и уровнем мРНК висфатина в висцеральной жировой ткани [34, 35].



**Апелин.** В 1993 г. O'Dowd и сотр. выделили ген G-протеин связанного рецептора апелина (APJ), который по своей структуре напоминал рецептор ангиотензина типа-1 (AT-1), но не обладал родством к ангиотензину II. Позднее был найден транскрипт самого апелина (Xq25-26.1), который содержал информацию о препропептиде из 77 аминокислотных остатков. В плазме крови препроапелин, или апелин-36, делится на C-конечный фрагмент пептида и две активные формы – апелин-13 и апелин-17. Ключевым ферментом этого превращения является глутамилциклаза, а ангиотензин-превращающий фермент-2, напротив, отделяет фенилаланин от C-концевого участка апелина-13 и 36 и тем самым инактивирует их.

Основным источником апелина является жировая ткань и эндотелий сосудов, так как уровень его в плазме крови прямо коррелирует с количеством жировой ткани. Экспрессия гена этого адипокина и его рецептора была выявлена и в других органах (сердце, головном мозге, легких, надпочечниках, желудочно-кишечном тракте). В крови апелин регистрируется в очень небольшом количестве (пмоль/л), что позволяет предполагать, что гормон выполняет преимущественно паракринную функцию.

В связи с повсеместной распространенностью источников продукции апелина и его рецепторов функции апелина не ограничиваются ролью «маркера ожирения». Во-первых, как и лептин, апелин участвует в подавлении секреции инсулина и повышении чувствительности к инсулину печеночной и мышечной тканей. Во-вторых, он обладает гипотензивным эффектом, который выражен сильнее, чем у антагонистов кальциевых каналов, гидралазина, изопреналина и нитроглицерина. Эта особенность апелина обусловлена вазодилатацией преимущественно периферического венозного русла, что значительно снижает преднагрузку на сердце. Апелин запускает фосфорилирование эндотелиальной NO-синтазы через фермент протеинкиназу-B (ген Akt), который является ключевым геном фосфоинозитидного пути сигнальной трансдукции.

Апелин принимает активное участие в процессах ангиогенеза. Установлено увеличение экспрессии генов апелина и его рецептора (APJ) при нарастании пролиферации эндотелиальных клеток [12, 15, 166, 207].

**Васпин** – фермент из группы ингибиторов серинпротеаз (Vaspin – аббревиатура от Visceral. Adipose Tissue-derived Serpin) был выделен из висцеральной жировой ткани. На фоне приема васпина происходит значительное повышение чувствительности к инсулину, снижение уровня лептинемии, экспрессии резистина, ФНО- $\alpha$ . Угнетение экспрессии гена васпина, наоборот, пролонгирует инсулинорезистентность. Регистрируемое увеличение продукции васпина висцеральной жировой тканью – это своего рода компенсаторная реакция организма в условиях избыточного поступления энергии и системного воспаления [7, 34].

**Оментин** – тканеспецифический протеин, в состав которого входит 313 аминокислотных остатков. Оментин инициирует фосфорилирование протеинкиназы В (Akt) и тем самым оказывает свое влияние на инсулинорезистентность [13, 139, 270].

**Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.** Эпидемиологические исследования демонстрируют положительную корреляцию между высокими цифрами артериального давления и уровнем ангиотензиногена в плазме крови [6]. Артериальная гипертензия – один из важнейших предикторов сердечно-сосудистых осложнений, зачастую ассоциированный с ожирением и инсулинорезистентностью. Установлено, что жировой тканью синтезируется и секретируется ангиотензиноген, основным внепеченочным источником которого являются адипоциты, который превращается в ангиотензин II под влиянием местно продуцируемого ренина и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на жировую ткань изучено недостаточно, однако в эксперименте G. Ailhaud et al. показали, что ангиотензин II может выступать как фактор роста, ускорять процессы роста адипоци-

тов, способствуя дифференциации клеток-предшественников в зрелые адипоциты. Этот процесс может усиливаться под воздействием простаглицина – важнейшего метаболита арахидоновой кислоты. На адипоцитах обнаружено наличие рецепторов к ангиотензину II, под влиянием которого происходит увеличение содержания триацилглицеролов, повышение скорости транскрипции синтетазы жирных кислот и лептина [228, 308].

Адипоциты человека секретируют три белка, участвующих в альтернативном пути активации комплемента: *комплемента С3, фактор В и фактор D (адипсин)*, относящийся к группе серинпротеаз. Под воздействием адипсина активируется деление жировых клеток. Секреция адипсина у тучных пациентов низкая, что является одной из причин уменьшения пролиферации адипоцитов [15].

Нарушения системы фибринолиза являются характерным компонентом метаболического синдрома [33, 50, 86, 169, 235]. Фибринолитическая активность регулируется балансом между **активаторами и ингибиторами плазминогена**. Повышение содержания **ингибитора тканевого активатора плазминогена (ПАИ-1)** в плазме крови приводит к снижению фибринолиза и сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний у тучных больных. Основным источником ПАИ-1 являются гепатоциты и эндотелиальные клетки, тем не менее определенный вклад в его продукцию вносят тромбоциты и клетки гладкой мускулатуры, при этом адипоциты человека способны самостоятельно продуцировать, а при ожирении, по данным Н. Haunter, происходит повышенная экспрессия ПАИ-1.

**Эффекты адипокинов** (табл. 1.10), реализующиеся местно и на расстоянии, нередко превращают жировую ткань в «джинна из бутылки», как только преодолевается верхняя или нижняя граница нормальных показателей. Тот факт, что некоторые адипокины в роли маркеров и медиаторов воспаления (СРБ, лептин, адипонектин, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и др.) имеют самостоятельное прогностическое значение, позволяет рас-

смагивать возможность включения их в перечень «традиционных» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и их осложнений [166, 271].

*Таблица 1.10. Молекулярные эффекты воздействия адипокинов на сосудистый гомеостаз и инсулинорезистентность (D. C. W. Lau, 2005)*

Адипокин	Эффект на сосудистом уровне	Влияние на инсулинорезистентность
Адипонектин	↓ICAM-1, VCAM-1, ↓E-селектин, NFκB, ↓трансформация макрофагов в пенистые клетки, ↓миграцию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудистой стенки	Отрицательно коррелирует с ИМТ и ИР, ↑чувствительность к инсулину, ↓ФНО-опосредованные изменения в экспрессии молекул адгезии
Ангиотензиноген	↓Биодоступность NO, ↓ангиогенез, ↑NFκB, ↑ICAM-1, VCAM-1, MCP-1	Участвует в патогенезе гипертензии
Лептин	↑Продукция NO-синтазы, ↑продукция ET-1, ↑пролиферация и миграция ГМКС, ↑образование свободных радикалов, ↑апоптоз ГМКС, ↑ангиогенез, ↑высвобождение MCSF, ↑инсулинопосредованное отложение СЖК	↑Транспорт глюкозы, ↑гиперактивность симпатической НС, ↑АД
ПАИ-1	↑Тромбообразование, ↑рестенозирование просвета сосудов	↑Ангиотензин II, СЖК, ФНО-α, ↑экспрессия ПАИ-1
Резистин	↑ Высвобождение эндотелина-1, ↑ экспрессия молекул адгезии и хемокинов	↑ИР печени и мышечной ткани, ↓утилизация глюкозы и активность инсулина
ФНО-α	↓Биодоступность NO, ↓вазодилатация, ↑NFκB посредством увеличения уровня свободных радикалов, ↑VCAM-1, ↑ICAM-1, ↑E-селектин, ↑MCP-1 эндотелиоцитов и ГМКС, ↑апоптоз эндотелиоцитов	↓Дифференцировка адипоцитов, ↑генерализованная ИР, ↑липлиз, ↑уровень СЖК крови, ↓трандукция IRS

Представляют интерес данные о высоком риске атеросклеротических заболеваний у лиц с недостаточной массой тела. У них отмечается такая же высокая частота ИБС, как и у лиц с ожирением. Оптимальными в отношении заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии оказались величины индекса Кетле от 21 до 28. Вероятно, именно в этом диапазоне метаболические процессы наиболее сбалансированы. Наихудшие показатели заболеваемости и смертности имели место у людей с ИМТ менее 21 и более 28 [30].

### **1.4.3. Причины развития абдоминального ожирения**

В настоящее время выделяют большое количество факторов, приводящих к ожирению: окружающая среда, пищевое поведение, наследственность, нервная и эндокринная системы. Их роль в конечном счете сводится к проблеме избыточного питания и низких энергозатрат. Немаловажное значение имеет и алиментарный дисбаланс, в частности увеличение квоты животных жиров и рафинированных углеводов, нарушение режима питания, редкие приемы пищи и смещение максимальной калорийности на вечерние часы («вечерний» или «ночной» тип питания), когда наиболее интенсивно происходят синтез и депонирование жиров [1, 12, 90]. Возрастной фактор (учащение случаев ожирения после 45 лет) опосредуется снижением интенсивности обменных процессов и непропорционально высоким потреблением калорийных продуктов. В данном случае избыточное питание может носить характер не только абсолютного, но и относительного (непропорционального энергозатратам) перекармливания. При расчете оптимальной массы тела все более скептически воспринимается ранее распространенная «поправка на возраст». На сегодняшний день следует считать более разумной и современной рекомендацию сохранять массу тела 30-летнего возраста в течение последующих лет жизни [13, 15].

Вместе с тем известно, что во многих странах среднее потребление пищи в сравнении с 1960-ми годами, не увеличилось, но тем не менее среди населения отмечается неуклонный рост ожирения. Развитие тучности у 40% детей в случае избыточной массы тела одного из родителей и у 80% детей, если ожирением страдают оба, указывает на неоспоримый вклад наследственно-конституционального фактора в развитие обсуждаемой проблемы. Существует множество генов-кандидатов в гены ожирения: гены, кодирующие образование бета-2- и бета-3-адренорецепторов, липопротеинлипазы, fat-ген (ген карбоксипептидазы E), гены tub, agut1, beason-ген, ген рецептора 4-го типа меланоцитостимулирующего гормона и др. [12, 151]. Изучается роль пероксисом пролифератор-активирующих рецепторов, идентифицированных в жировой ткани и связанных с основными видами энергетического обмена. Но ясно, что, так же как нет одного гормона, изменив уровень которого можно решить все проблемы ожирения, так нет и одного гена, кодирующего все типы нарушения жирового обмена. Наследоваться могут как дефекты в метаболизме, так и число адипоцитов в подкожной клетчатке – основа гиперпластической формы ожирения.

Абдоминальное ожирение может выступать в роли фактора, инициирующего проявления компонентов метаболического синдрома. Жировые отложения сальника и брыжейки легко липолизуются, что обуславливает массивный выброс свободных жирных кислот в портальную вену с последующим синтезом триглицеролов. При этом также увеличивается продукция апо-В и секреция в кровь ЛПОНП, а после действия на них печеночной липазы – ЛПНП. В зависимости от активности ферментов липолиза и рецепторного захвата липопротеиновых частиц тканями формируются гиперлиппротеинемии IV или IIa типов (по классификации Фредриксона). Если активность липопротеинлипазы невысока, за счет накопления частиц ЛПОНП развивается гипертриглицеролемиа. При этом значительно ускоряется процесс переноса эфиров холестерина от ЛПВП

к ЛПОНП в обмен на ТГ. Обогащенные триглицеридами частицы ЛПВП становятся хорошим субстратом печеночной липазы: она активно расщепляет ТГ и фосфолипиды ЛПВП, а мелкие остатки частиц ЛПВП возвращаются в кровоток без эффективного удаления ОХ. Частицы ЛПНП, образующиеся в результате активного действия на ЛПОНП печеночной липазы, состоят преимущественно из высокоатерогенных мелких плотных частиц, которые долго циркулируют в кровотоке, легко окисляются и плохо связываются с апо-В<sub>5</sub> рецептором. Кроме того, остатки СЖК вовлекаются в глюконеогенез, в результате чего печенью секретируется избыточное количество глюкозы [280, 305].

В многочисленных исследованиях отмечена тесная зависимость между ожирением, гиперинсулинемией и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Вероятность выявления АГ у лиц среднего возраста (40–64 года) с избыточной массой тела на 50% выше, чем у людей с нормальным весом, и вдвое выше, чем у лиц того же возраста, но с дефицитом массы тела (Community Hypertension Evaluation Clinic Study). В Фремингемском исследовании увеличение веса на каждые 10% сопровождалось повышением концентрации холестерина в плазме на 0,3 ммоль/л; АД, как систолическое, так и диастолическое, достоверно и прогрессивно возрастало с повышением ИМТ на каждые лишние 4,5 кг, САД увеличивалось на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин. Тесная связь между абдоминальным ожирением и повышением ДАД была выявлена в крупномасштабном эпидемиологическом исследовании Normative Aging Study. Риск развития АГ был существенно выше при верхнем типе распределения жировой ткани.

Причины развития абдоминального ожирения у лиц с метаболическим синдромом до конца не выяснены. Несомненное значение имеет возраст. С помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии было убедительно доказано наличие тесных корреляционных связей между возрастом пациента и количеством висцерального жира. Этот тип

ожирения развивается обычно после 30 лет и является, по-видимому, следствием возрастного повышения активности гипоталамуса и, в частности, системы аденокортикотропный гормон (АКТГ) – кортизол. Установлено, что при абдоминальном ожирении имеется достоверное увеличение суточной экскреции метаболитов кортизола по сравнению не только со здоровыми лицами, но и с больными глютеофеморальным типом ожирения. Это проявляется снижением чувствительности АКТГ к тормозящим влияниям кортизола, что ведет к хроническому избытку его секреции. Роль кортизола в развитии АО подтверждает и характерное для МС распределение жира, напоминающее синдром Кушинга. Создается впечатление, что абдоминальное ожирение довольно близко к данной патологии не только по характеру архитектоники жировых отложений, но и по частоте встречаемости АГ, распространенности нарушений углеводного обмена. Не исключается, что в основе гиперпродукции кортизола может лежать генетическая предрасположенность. Кортизол стимулирует кортизолзависимую липопротеиновую липазу в жировых клетках верхней половины туловища и брюшной стенки висцеральной области (кортизолзависимая жировая ткань). В результате увеличиваются размеры жировых отложений, развивается гипертрофия адипоцитов и столь характерное для МС абдоминальное ожирение [15, 109, 153].

Развитие гипертрофического ожирения является основной причиной снижения чувствительности периферических тканей к действию инсулина. Не вызывает сомнения факт, что для клинической манифестации генетически обусловленных механизмов развития инсулинорезистентности чрезвычайно важное значение имеет абдоминальное ожирение. Резистентность к инсулину на уровне периферических клеток теоретически может быть связана со многими причинами, наиболее существенными из которых являются гипертрофия адипоцитов; уменьшение количества синтезируемых инсулиновых рецепторов; презентация рецепторов с измененной структурой или аномальной пространственной кон-



фигурацией; нарушение транспорта, рециркуляции и процессов встраивания инсулиновых рецепторов в мембрану клеток; уменьшение тирозинкиназной активности  $\beta$ -субъединиц; нарушение в системе глюкозотранспортных белков; изменение передачи сигналов от рецептора в клетку; снижение активности ключевых энзимов внутриклеточного метаболизма глюкозы [7, 22, 110].

Многочисленные исследования, опубликованные к настоящему времени, позволяют считать, что основные дефекты, определяющие инсулинорезистентность, локализованы на пострецепторном уровне. Они неодинаковы у различных больных, но, как было отмечено выше, для проявления имеющихся генетических дефектов немаловажное значение имеют приобретенные изменения, в частности ожирение. Необходимо учитывать и способность кортизола, принимающего непосредственное участие в развитии абдоминального ожирения, значительно уменьшать чувствительность тканей к действию инсулина. Имеются сведения о его способности уменьшать инсулинопосредованный транспорт глюкозы в клетки, тормозить пострецепторную утилизацию глюкозы, подавляя при этом активность вторичных мессенджеров инсулина [153].

Таким образом, изменение образа жизни современного человека (усовершенствование средств передвижения, неуклонный рост числа профессий, сопряженных с гиподинамией, автоматизация и механизация в быту), повышение жизненного уровня и избыточное питание способствуют развитию энергетического дисбаланса и дальнейшему распространению тучности.

#### **1.4.4. Изменения липидного состава крови при метаболическом синдроме**

В основе патогенеза дислипидемии при МС лежит ИР (J. Meigs et al., 2000). В условиях инсулинорезистентности при абдоминально-висцеральном ожирении усиливается липолиз, увеличивается высвобождение свободных и незестери-

фицированных жирных кислот в портальную вену, что в сочетании с гипергликемией обеспечивает дополнительное количество субстрата для синтеза ТГ в печени, аполипротеина В и липопротеинов очень низкой плотности. При МС сывороточная липопротеинлипаза оказывается резистентной к действию инсулина, что замедляет удаление ЛПОНП из кровотока. Дислипидемия у лиц с метаболическим синдромом также проявляется понижением содержания ЛПВП, функция которых заключается в транспортировке избытка холестерина из клеток назад в печень. Для удаления холестерина модифицированных липопротеинов низкой плотности существует также «путь мусорщика». Многие клетки, включая моноциты, печеночные макрофаги, эндотелий сосудов и гладкую мускулатуру, содержат рецепторы-мусорщики. Только эти рецепторы нейтрализуют липопротеины низкой плотности, модифицированные кислородными радикалами, или пероксиды липидов, которые высвобождаются в субэндотелиальном пространстве при активации тромбоцитов. Функциональный дефект рецепторов-мусорщиков при МС может быть ответственным за конверсию тканевых макрофагов и клеток гладкой мускулатуры в пенные клетки липидного пятна – раннего проявления атеросклеротического процесса. Что касается первопричин взаимосвязи нарушений углеводного и липидного обмена при МС, в литературе имеются указания на то, что именно потеря тканями чувствительности к инсулину ответственна за нарушения в системе липопротеинов и в первую очередь за развитие гипертриглицеролемии [208, 221, 223, 306]. Уменьшение ИР и гиперинсулинемии при снижении массы тела и увеличении двигательной нагрузки сопровождается нормализацией липидного спектра крови.

По данным ряда исследований, уровни ТГ и ОХ являются независимыми факторами риска ИБС у больных с метаболическим синдромом, причем их сочетание обеспечивает увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений: в 2–4 раза повышается риск развития ИБС, в 6–10 раз –

острого инфаркта миокарда по сравнению с общей популяцией [2, 51, 152]. Постпрандиальная гипертриглицеролемиа способствует снижению уровня ЛПВП, образованию ЛПОНП и ЛПНП, вызывает нарушение реологических свойств крови, изменения в системе гемостаза – повышение уровня фактора VII и ингибитора тканевого активатора плазминогена-1. Высокий уровень ПАИ-1, секретируемого преимущественно абдоминальной жировой тканью, рассматривается как один из важнейших маркеров МС и является независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин с ИБС [241].

#### **1.4.5. Гемореология и дисфункция эндотелия**

Дисфункция эндотелия, вероятно, является тем патологическим механизмом, который связывает ИР, окислительный стресс и атерогенез. В условиях гипергликемии снижается продукция оксида азота (NO) эндотелиальными клетками, увеличивается образование реактивных форм кислорода, которые инактивируют NO, окисляя его до пероксинитрита. Вместе с тем кроме сосудорасширяющего действия оксида азота происходит неблагоприятная модуляция таких эффектов NO, как уменьшение агрегации тромбоцитов, ингибирование экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелия, подавление пролиферации гладкомышечных клеток, уменьшение захвата ЛПНП [61, 86].

Атерогенез – это многоэтапный процесс повреждения внутренней оболочки артерий (интимы) крупного и среднего калибра, в котором существенная роль отведена системному воспалению. Исследования последних лет выявили, что воспаление является важнейшим пусковым механизмом эндотелиальной дисфункции. При атеросклерозе в воспалительный процесс вовлекается несколько типов иммунокомпетентных клеток, прежде всего моноцитов, Т- и В-лимфоцитов и, возможно, тучных клеток. А ключевая роль принадлежит моноцитам/макрофагам [166].

Важным постулатом современной нейроиммуноэндокринологии является признание факта наличия эндотелиальной дисфункции во всех случаях увеличения веса выше идеального [13]. Старт формирования эндотелиальной дисфункции начинается, как оказалось, уже в первое десятилетие жизни и зависит от особенностей генотипа и фенотипа. Темпы прогрессирования эндотелиальной дисфункции и формирования гистоморфологических и клинических проявлений атеросклероза и далее атеротромбоза во многом определяются выраженностью инсулинорезистентности, длительностью и тяжестью метаболических нарушений [141, 235].

Эндотелиальная дисфункция – раннее звено формирования атеросклеротического повреждения сосудистого русла. Дисбаланс между эндотелийзависимой релаксацией и вазоконстрикцией, а также нарастание протромботического потенциала и усиление пролиферации гладкомышечных клеток рассматриваются как основные механизмы указанного процесса. Снижение секреции и биодоступности оксида азота – основного эндотелиального вазодилатора регистрируют при минимальных клинико-лабораторных признаках инсулинорезистентности. Оксид азота нивелирует эффекты таких вазоконстрикторов, как эндотелин-1 и ангиотензин II, подавляет активность и агрегацию лейкоцитов и тромбоцитов, а также совместно с простаглицлином участвует в сохранении антитромботического барьера эндотелия [61, 166].

В ответ на действие провоспалительных триггеров значительно возрастают уровень лейкоцитов и экспрессия активных молекул адгезии эндотелиоцитами, так называемых молекул адгезии внутрисосудистой клетки-1 (VCAM-1), межклеточных молекул адгезии-1 (ICAM-1). Используя современные иммуноцитохимические методы, удалось обнаружить, что уже на самых ранних стадиях атерогенеза в стенке артерии происходит формирование очагов иммунного воспаления. Возрастает экспрессия Р- и Е-селективных (способствуют обновлению пула лейкоцитов), моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 (MCP-1), который инициирует мигра-

цию и адгезию лейкоцитов к интиме сосудистой стенки. Как оказалось, адипоциты обладают способностью прямого синтеза MCP-1 [7, 33].

Следующий этап – формирование пенистых клеток и гипертрофия гладкой мышечной стенки в результате интенсивного фагоцитоза липопротеидов низкой плотности лейкоцитами, находящимися в интиме сосудов. На ранних стадиях этого процесса пенистые клетки объединяются и формируют атеросклеротическое пятно, которое далее развивается до атеросклеротической бляшки. Данный процесс стартует изначально как защитный, направленный на удаление модифицированных липопротеидов [194].

Пенистые клетки активно секретируют вещества, усиливающие пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, вызывают рост соединительной ткани. Сравнительно недавно сформированная бляшка представляет собой тонкую капсулу, инфильтрированную сенсibilизированными Т-лимфоцитами, и включает большое количество липидов, составляющих липидное ядро. Нарушение целостности фиброзной капсулы (разрыв или изъязвление) в фазе дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки приводит к взаимодействию ее содержимого с тромбоцитами и формированию пристеночного тромба. Более зрелые атеросклеротические бляшки отличаются фиброзно-измененной поверхностью капсул и меньшим количеством содержимого [152].

Механизмы воспаления играют лидирующую роль в дестабилизации и разрушении атеросклеротической бляшки [214].

МС обуславливает формирование целого каскада обменных и регуляторных нарушений, которые прямо или опосредованно влияют на изменение коагуляционных свойств крови, что в сочетании с гиперлипидемией способствует тромбообразованию. Поражение сосудов микроциркуляторного русла влечет за собой снижение функции почек, формирование нефропатии и усугубление тяжести АГ [18, 137]. Повышенный синтез адипоцитами висцеральной жировой ткани

ПАИ-1 уменьшает генерацию плазмина и тем самым замедляет скорость расщепления фибрина, увеличивая содержание фибриногена и способствуя агрегации. Изменение со стороны функциональной активности тромбоцитов крови у больных ИБС, имеющих метаболический синдром, заключается в повышении их адгезивной и агрегационной способности. Среди факторов, выделяемых активированными тромбоцитами, наиболее существенными являются тромбоксан-А<sub>2</sub> и тромбоцитарный фактор роста [141].

Очевидно, что нарушения гомеостаза, включающие атерогенные сдвиги липидного обмена и развивающиеся параллельно гиперкоагуляционные изменения в свертывающей системе, неизбежно влияют на реологические свойства крови. Это не может не отражаться на состоянии венозного и капиллярного кровотока. До последнего времени в центре внимания исследователей, занимающихся проблемой атеросклероза, были изменения, закономерно обнаруживаемые в аорте, коронарных и сонных артериях. Однако инструментальное обследование пациентов с ишемической болезнью сердца, а также их родственников, в том числе не имевших на момент осмотра симптомов атеросклеротического поражения артерий, обнаружило высокую частоту хронической венозной недостаточности и нарушений микроциркуляции [295]. Это позволяет думать, что атерогенная модификация обмена при МС приводит к патологии всей сосудистой системы, отделы которой реагируют на изменения биохимических свойств крови в соответствии со своими функциональными и морфологическими особенностями.

### **1.5. Особенности гормонального статуса у лиц с метаболическим синдромом**

Гормональные нарушения при метаболическом синдроме способствуют формированию жировых отложений в висцеральной области, а также опосредованно развитию инсулинорезистентности, АГ и дислипидемии.

Установлено, что при МС развивается гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, усиливается выброс кортиколиберина, повышается секреция кортизола, катехоламинов, тестостерона и андростендиона у женщин, нарушается механизм обратной связи. Отмечено повышение тиреотропной функции гипофиза, направленное на усиление липолиза и торможение липогенеза [88, 107].

В последнее десятилетие стал весьма актуальным вопрос о взаимосвязи тиреоидной и нетиреоидной патологии, получены новые данные об изменениях гормонального статуса при нетиреоидных заболеваниях. Субклинически протекающая патология щитовидной железы играет важную роль в возникновении и прогрессировании атеросклеротического процесса и, несмотря на наличие синдрома взаимного отягощения между ИБС и гипотиреозом, часто недооценивается даже врачами-эндокринологами. Недостаток тиреоидных гормонов способствует возникновению гиперхолестеролемии, вызывает нарушения энергетического обмена и состояния вегетативной нервной системы, развитие метаболической иммунодепрессии. При гипотиреозе активируются процессы перекисного окисления липидов, повышается чувствительность к стрессовым воздействиям, ухудшается течение репаративных процессов в хромосомах. Тиреоидные гормоны оказывают прямое действие на миокард, адренергическую иннервацию и сердечный выброс, вследствие чего изменяется транспорт аминокислот, глюкозы и кальция через клеточную мембрану, увеличивается пред- и постнагрузка [57, 95, 191].

Таким образом, изменения гормонального статуса при МС способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, что делает актуальным и значимым необходимость его дальнейшего изучения и своевременной коррекции. Требуется продолжение исследований по выявлению влияния дисфункции щитовидной железы на развитие и прогрессирование нетиреоидной соматической и психической патологии.

## 1.6. Менопаузальный метаболический синдром

Менопаузальный метаболический синдром (ММС) представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, развивающихся в менопаузальном периоде.

Изучение ММС привлекает внимание в связи с ежегодным увеличением количества женщин, достигающих менопаузального возраста: к концу XX в. 90% женщин в мире переступили данный рубеж (около 10% популяции), ежегодно к их числу присоединяется еще 25 млн, 55% из которых достигают 75-летнего возраста. Увеличение риска развития у данной категории лиц не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и гормонально-зависимых опухолей эндометрия, шейки матки, яичников, молочной железы, остеопороза, стеатоза печени, желчнокаменной и мочекаменной болезни, легочно-сердечной недостаточности объясняет существование большого количества «белых пятен» в информационном поле МС, расширяя перспективы его дальнейших исследований врачами различных специальностей.

В развитии менопаузального метаболического синдрома, как и классического МС, немаловажную роль играют как внешние, так и внутренние факторы, в первую очередь гормональный дисбаланс. Работами F. Paul, V. D. Brenner (1998) и других исследователей показано, что после 48 лет скорость метаболизма замедляется на 4–5% каждые последующие 10 лет, что объясняется не только «фактором хронологического возраста», но и нарушениями синтеза половых гормонов. Менопауза приводит к увеличению содержания в периферической крови общего холестерина, триглицеролов, ЛПНП, снижению уровней ЛПВП, повышению инсулинорезистентности, способствует андроидному распределению жира, увеличивает концентрацию фибриногена и фактора VII свертывающей системы, сопровождается снижением концентрации глобулина, связывающего половые стероиды. Аналогичные



изменения выявлены и у женщин до 45-летнего возраста после гистерэктомии с придатками. Дефицит эстрогенов и без влияния возрастного фактора приводит к развитию того же «менопаузального» метаболического синдрома, проявления которого минимизируются средствами заместительной гормональной терапии [128].

Недостаточная секреция эстрадиола определяет прогрессирование инсулинорезистентности, уменьшение уровня соматотропина, изменение активности  $\alpha_3$ -адренорецепторов адипоцитов и вызываемое этим снижение мобилизации жировых отложений. Дефицит прогестерона приводит к нарушению конкурентных отношений с глюкокортикостероидами в адипоцитах, увеличению эндогенной продукции глюкозы в печени [131].

По данным некоторых авторов, уровень лептина находится в прямой зависимости от сывороточного содержания эстрогенов и в обратной от уровня андрогенов. Обнаружено, что лептин может влиять на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему непосредственно через рецепторы в яичниках. При контролируемой гиперстимуляции яичников в условиях повышенного уровня эстрогенов выявлено значительное увеличение содержания лептина в крови и висцеральной жировой ткани. С. Begg et al. (2001) установлено, что концентрация лептина повышается при увеличении массы тела как у молодых женщин, так и у находящихся в постменопаузе, однако она значительно выше у женщин климактерического периода, страдающих ожирением, чем у молодых женщин с повышенной массой тела.

Определенное значение в генезе ММС может иметь дефицит соматотропного гормона, являющегося мощным липолитическим фактором и стимулятором дифференцировки предшественников адипоцитов. Известно, что интегрированная среднесуточная секреция гормона роста с возрастом постепенно уменьшается, находясь в обратной зависимости от массы тела и общего количества жировых

отложений и в прямой от концентрации эстрогенов и тестостерона [152].

Метаболический синдром и инсулинорезистентность являются одним из звеньев патогенеза при синдроме поликистозных яичников, который считается одной из причин бесплодия у 5–15% женщин репродуктивного возраста. Гиперинсулинемия снижает продукцию секс-стероидсвязывающего глобулина в печени, увеличивая сывороточную концентрацию свободного тестостерона. R. L. Leibel et al. (2005) и G. Samsioe (2006) показали, что в гипофизе гиперинсулинемия увеличивает продукцию лютеинизирующего гормона (ЛГ), в яичниках повышает чувствительность клеток к ЛГ и усиливает синтез андрогенов. Уменьшение массы тела, уровня инсулина в сыворотке крови и инсулинорезистентности сопровождается снижением активности андрогенов, причем у тучных женщин с поликистозом яичников редукцией массы тела можно достичь овуляторных циклов и фертильности.

Проблема ожирения и ММС встает перед акушерами-гинекологами не только при ведении женщин менопаузального возраста. Результаты анализа течения беременности, родов и послеродового периода при ожирении свидетельствуют о том, что экстрагенитальная патология встречается почти у 40% беременных женщин и обуславливает возникновение большого количества осложнений. Частота позднего гестоза, преждевременного прерывания беременности, слабости родовой деятельности, кровотечений при родах и в послеродовом периоде у женщин с избыточной массой тела достоверно выше соответствующих показателей у здоровых беременных. Нарушения адаптации у новорожденных от рожениц с ожирением встречаются в 10 раз чаще, чем у новорожденных от матерей с нормальной массой тела [282]. Таким образом, проблема метаболического синдрома весьма актуальна в плане прогноза течения беременности, родов и послеродового периода.

## **1.7. Коронарный атеросклероз у лиц с метаболическим синдромом**

### **1.7.1. Клинические проявления ишемии миокарда при метаболическом синдроме**

Патологические изменения, лежащие в основе атерогенеза и формирующие метаболический синдром, в значительной степени связаны с возрастом и прогрессируют с течением времени. Гипергликемия, ИР, дислипидемия, АГ и нарушения фибринолиза создают условия для раннего развития атеросклероза.

Согласно данным проспективных исследований, уровень инсулина позволяет прогнозировать развитие ИБС. При анализе взаимосвязи основных компонентов МС со степенью тяжести коронарного атеросклероза выявлено, что у больных с одними или несколькими стенозами со степенью, равной или более 50% просвета сосуда, уровень инсулина был достоверно выше, чем у больных, не имевших атеросклеротического поражения [159, 192].

Показано, что у молодых пациентов с микроциркуляторной ИБС без атеросклеротического поражения магистральных коронарных артерий чаще определяется гиперинсулинемия [279]. Факторы риска, способствующие развитию вазоспастической стенокардии, весьма многочисленны. АГ, гиперлипидемия, возраст, курение индуцируют нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, снижение концентрации внутриклеточного марганца и увеличение содержания кальция, вызывая морфологические и функциональные изменения эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Доказано, что дисфункция эндотелия является начальным этапом развития атеросклероза, предшествующим окклюзии сосудов. При проведении внутрисосудистого ультразвукового исследования были обнаружены начальные атеросклеротические изменения в местах локального спазма. Вероятно, ИР может быть тем звеном, которое объединяет такие факторы

риска ИБС, как нарушение толерантности к глюкозе, АГ, ожирение, дислипидемия, и наряду с компенсаторной гиперинсулинемией вносит вклад в патогенез спазма коронарных артерий. Подтверждение этой гипотезы найдено в экспериментальных работах: модели диабета и АГ у животных были сопряжены с повреждением миокарда в виде мультифокальных некротических участков, появление которых было вызвано микрососудистым спазмом [2, 200].

Распространенность безболевого ишемии миокарда (БИМ) среди больных с МС значительно выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Поражение афферентных висцеральных волокон, идущих от миокарда, приводит не только к формированию ССЗ, но и к возможному безболезненному варианту течения ИБС. У лиц с диабетической автономной нейропатией БИМ выявлена в 64,7% случаев, что достоверно превышает этот показатель в группе пациентов СД 2-го типа, не имеющих осложнений, – 4,1% [157, 171]. У лиц с МС установлена корреляция между БИМ, уровнем гликированного гемоглобина, гомоцистеина, наличием ретинопатии, АГ, микроальбуминурии, эректильной дисфункции [170].

Недостаточно изучены причины и механизмы, определяющие высокую распространенность МС и увеличение агрессивности течения инфаркта миокарда среди больных в возрасте до 45 лет. Имеются данные, свидетельствующие о значительном снижении эффективности тромболитической терапии и инвазивной коронарной реваскуляризации у пациентов с острым ИМ при наличии МС, что также определяет большую частоту неблагоприятных исходов у данной категории больных [187, 251].

Таким образом, дальнейшее изучение особенностей манифестации и клинического течения коронарного атеросклероза у лиц с МС не утратило актуальности и направлено на улучшение профилактики, предупреждение либо отсрочку сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к снижению трудоспособности и инвалидизации лиц молодого возраста.

### **1.7.2. Роль воспаления в развитии коронарного атеросклероза и прогрессировании инсулинорезистентности**

В настоящее время воспаление рассматривается как триггер снижения чувствительности периферических тканей к инсулину. Установлена корреляция показателей ИР с основными маркерами воспалительного процесса – С-реактивным белком, фибриногеном, уровнем лейкоцитов в крови [114, 129, 197]. В клинической практике для оценки наличия воспаления среди других иммунологических показателей особое значение придают СРБ, однако обращает на себя внимание целесообразность расширения традиционных маркеров. Синдром воспаления и процессы атерогенеза включают в себя одни и те же функциональные реакции и имеют значительное сходство. Разработаны высокочувствительные методы определения С-реактивного протеина, позволяющие оценивать риск развития и прогрессирования атеросклероза, обусловленного двумя взаимосвязанными процессами: нарушением метаболизма и транспорта липидов, а также воспалением сосудистой стенки, возможно связанным с аутоиммунными механизмами, воздействием хронической бактериальной или вирусной инфекции [27, 43, 55, 103].

Ключевая роль в процессе атеросклеротического воспаления принадлежит моноцитам, в процессах роста и дестабилизации атеросклеротической бляшки – макрофагам и тучным клеткам. С-реактивный протеин участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки посредством связывания со специфическими рецепторами на поверхности иммунокомпетентных клеток, образовании «пенистых» клеток за счет усиления захвата липопротеинов низкой плотности макрофагами. Гуморальные взаимодействия между клетками иммунной системы, вовлеченными в воспалительную реакцию, осуществляются посредством медиаторов, называемых провоспалительными цитокинами. Прогрессирование атеросклеротического процесса сопровождается гибелью гладкомышечных клеток, окружающих ядро бляшки.

Гибель клеток начинается с фрагментации ядерной ДНК, что характерно для запрограммированной смерти. Не исключено, что апоптоз происходит спонтанно, как часто наблюдается у мигрирующих клеток. С другой стороны, возможным стимулом, приводящим к апоптозу, является воздействие провоспалительных цитокинов, содержание которых резко повышено в развивающейся атероме [71, 237].

**Интерлейкин-6.** У больных ИБС и СД 2-го типа наибольшее патогенетическое значение придается интерлейкину-6 – основному индуктору синтеза СРБ, – цитокину, продуцируемому Т-лимфоцитами и макрофагами в ответ на травму, ожоги, вторжение в организм инфекционного агента, при аутоиммунных процессах. Интерлейкин-6 образуется клетками поперечно-полосатой мускулатуры в процессе их активного сокращения, гладкомышечными волокнами сосудистой стенки (один из участников оксидативного стресса), остеобластами, что впоследствии ускоряет рост остеокластов и в случае дисбаланса способствует преобладанию процессов резорбции костной ткани [7, 12].

Важным источником продукции ИЛ-6 является жировая ткань (10% от общего количества). Содержание ИЛ-6 увеличивается пропорционально степени ожирения и выраженности феномена инсулинорезистентности. Высокий его уровень в плазме регистрируется уже на этапе преддиабета, многократно возрастает при клинико-лабораторном дебюте сахарного диабета 2-го типа и отражает возрастание рисков сосудистых катастроф (инсульта, инфаркта миокарда) [192]. Данный цитокин модулирует продукцию С-реактивного белка в печени. Поэтому чем выше экспрессия ИЛ-6 в организме, тем выше уровни С-реактивного белка [271]. ИЛ-6 является аутокринным и паракринным регулятором функции адипоцитов, участвует в регуляции энергетического гомеостаза, во взаимодействии жировой и мышечной тканей [231]. Как и ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 снижает экспрессию липопротеиновой липазы, что важно для локальной регуляции поступления свободных жирных кислот в жировую ткань. Под влиянием

ИЛ-6 отмечается увеличение продукции триацилглицеролов печенью [103, 233, 270].

Интерлейкин-6 ингибирует метаболические эффекты инсулина за счет блокирования активации трансдукторов сигнала инсулининдуцируемого синтеза гликогена. Продукция ИЛ-6 жировой тканью повышена у лиц с избыточной массой тела. Его высокий уровень оказывает прямое действие на формирование ИР в гепатоцитах, связан с супрессией печеночной гликогенсинтетазы, активацией гликогенфосфоорилазы и липолиза, увеличением продукции ТГ. ИЛ-6 повышает уровень гликемии, а вместе с ФНО- $\alpha$  – образование С-реактивного протеина [223, 267, 273].

Введение ИЛ-6 лабораторным животным приводит к формированию в интима артерий липидных пятен и полос. ИЛ-6 более других цитокинов воздействует на синтез белков острой фазы воспаления, способствует обострению хронических процессов и переходу острых процессов в хронические. Установлено, что ИЛ-6 активирует синтез холестерина, способствует возникновению гипертриглицеролемии, запускает каскад реакций, приводящих к ингибированию антиоксидантных ферментов, что приводит к утрате ими противовоспалительных свойств и протективной способности в отношении оксидации ЛПНП. Концентрация ИЛ-6 в плазме крови больных с различными воспалительными заболеваниями коррелирует с уровнем СРБ [71, 230].

**С-реактивный белок.** С-реактивный белок как белок острой фазы воспаления известен давно. Синтезируется в основном гепатоцитами под влиянием ИЛ-6, однако может также продуцироваться клетками альвеолярного эпителия и присутствующими в атеросклеротической бляшке макрофагами, лимфоцитами. СРБ является высокочувствительным маркером воспаления и тканевой деструкции, который в последние годы рассматривается также как «новый» проатерогенный, провоспалительный адипокин. Тесная корреляция уровня С-реактивного белка и степени ожирения позволила выдвинуть гипотезу, что жировая ткань, а именно ади-

поциты, являются потенциальным источником СРБ. С помощью метода полимеразной цепной реакции удалось обнаружить ДНК С-реактивного протеина в адипоцитах различной степени зрелости. Концентрация СРБ в плазме крови положительно коррелирует с уровнем ИЛ-6, ИМТ, степенью преобладания висцеральной жировой ткани, инсулинорезистентностью и проявлениями сахарного диабета 2-го типа. Описано несколько форм СРБ, одна из которых ассоциируется с разрешением воспалительного процесса, другая обладает провоспалительной активностью. Выявлен полиморфизм гена, кодирующего синтез С-реактивного белка, однако до сих пор не известно, как генотип влияет на концентрацию СРБ [103, 114, 231].

Появились данные о том, что СРБ имеет самостоятельное патогенетическое значение в процессах атерогенеза и атеротромбоза. Связываясь с модифицированными ЛПНП, он накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий и может активировать систему комплемента, увеличивать активность Т- и В-лимфоцитов, стимулировать макрофаги и выработку тканевого фактора моноцитами, увеличивать образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками, вызывать экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия, стимулировать продукцию МРС-1. СРБ непосредственно повышает уровень базального и стимулированного NO путем регулирования процессов экспрессии РНК синтетазы NO, ПАИ-1 эндотелиоцитов. СРБ увеличивает количество рецепторов ангиотензина 1-го типа (АТ-1) на поверхности гладкомышечных клеток сосудов, которые являются важными участниками атерогенеза, запускающими процессы миграции и пролиферации миоцитов сосудистой стенки, активного образования свободных радикалов и сосудистого ремоделирования [129, 234, 271].

Результаты популяционных исследований свидетельствуют о том, что повышение уровня ИЛ-6 и С-реактивного протеина является фактором риска последующего развития сахарного диабета 2-го типа (табл. 1.11). У пациентов с СД



2-го типа увеличение сывороточной концентрации СРБ ассоциируется с частотой развития инфаркта миокарда, увеличением смертельных исходов после чрескожной ангиопластики. Выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем СРБ, стенозированием коронарных артерий и такими факторами риска, как возраст, индекс массы тела, артериальное давление, курение, общий холестерол, триглицеролы, отрицательная корреляция с холестеролом липопротеинов высокой плотности, аполипопротеином-А (апо-А). Повышение уровня С-реактивного протеина связывают с риском развития острого коронарного синдрома (ОКС), ухудшением прогноза при развитии инфаркта миокарда [231]. Увеличение сывороточной концентрации СРБ у пациентов с тяжелой нестабильной стенокардией ассоциируется с двукратным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, повышением функционального класса стенокардии и частоты внезапной коронарной смерти, увеличением потребности в аортокоронарном шунтировании [231, 234].

**Таблица 1.11. Молекулярные эффекты С-реактивного протеина и интерлейкина-6 на сосудистый гомеостаз и инсулинорезистентность (D. C. W. Lau, 2005)**

Показатель	Эффект на сосудистом уровне	Влияние на инсулинорезистентность
СРБ	↓Экспрессия RNK NO-синтазы, ↑уровень ИЛ-6, ↑ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 в эндотелиоците, ↑фагоцитоз ЛПНП макрофагами эндотелия, ↓ангиогенез, ↑апоптоз эндотелиоцитов, ↑миграция и пролиферация ГМКС, ↑экспрессия АТ1-рецепторов на поверхности ГМКС	↑Экспрессия и активность ПАИ-1 в эндотелиоцитах, СРБ положительно коррелирует с проявлениями МС, является предиктором сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа, гипергликемия модулирует проатерогенные свойства СРБ
ИЛ-6	↑ICAM-1, E-селектин, VCAM-1, MCP-1, ↑пролиферация и миграция ГМКС	↑Дифференцировка преадипоцитов, ↑генерализованная ИР, ↓трандукция инсулинового сигнала, ↑печеночная продукция СРБ

Таким образом, дополнительная оценка концентрации ИЛ-6 и С-реактивного белка усиливает диагностическую ценность критериев метаболического синдрома в отношении ИБС и сахарного диабета 2-го типа.

### **1.7.3. Диагностика коронарного атеросклероза при наличии метаболического синдрома**

**Анамнестические данные.** Как при любом заболевании, обследование начинается с опроса и сбора жалоб, выявления наследственной предрасположенности к ожирению, СД, ИБС, АГ. При этом анамнез может иметь множество отступлений от реальной картины. Достаточно часто ожирение вообще не выносится в диагноз и практически игнорируется и больными, и врачами. В анамнезе жизни выявляется парадоксальный факт: многие больные родились недоношенными или с малой массой тела, однако в дальнейшем быстро набрали вес и к подростковому периоду имели его избыток. Этот феномен объясняют внутриутробным недостатком лептина, мешающим формированию нормальных функциональных взаимосвязей между жировой тканью и гипоталамусом.

Хотя жалобы на повышение аппетита практически никогда не предъявляются, необходимо попытаться уточнить характер питания больного. Устный рассказ желательно дополнить записями о съеданной пище за последние 3 дня. Больные с ожирением недооценивают калорийность съеденной пищи, но переоценивают свою физическую активность. Дневные «перекусы» не рассматриваются, как еда, до 50–70% принятой пищи (по калорийности) приходится на вечерний период. Типичный Night Eating синдром характеризуется утренней анорексией, перееданиями и потреблением более 50% съеденной за сутки пищи после 19 ч. Некоторые ученые предлагают ввести термин Night Drinking синдром, так как алкоголь, используемый вечером, в том числе с целью успокоения, является важным поставщиком нежелательных

калорий. Кроме того, влияя на активность ферментов жировой ткани, спиртные напитки нарушают переход кортизола в неактивный кортизон, что способствует формированию абдоминального ожирения [99].

**Антропометрические показатели.** Осмотр больного должен быть направлен на оценку характера ожирения (табл. 1.12) и поиск клинических симптомов, указывающих на его возможный синдромальный генез.

С целью установления степени ожирения необходимо произвести взвешивание, измерение роста и вычисление индекса массы тела (индекса Кетле):

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2).$$

*Таблица 1.12. Оценка массы тела по ИМТ (ВОЗ, 1997)*

Диагноз	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Риск сопутствующих ожирению заболеваний
Недостающая масса тела	< 18,5	Низкий
Нормальный диапазон массы тела	18,5–24,9	Средний по популяции
I степень (избыточная масса тела)	25,0–29,9	Несколько повышен
IIa степень (ожирение)	30,0–34,9	Умеренно повышен
IIb степень (выраженное ожирение)	35,0–39,9	Высокий
III степень (резко выраженное, или морбидное, ожирение)	> 40,0	Очень высокий

Для выявления типа ожирения производится измерение окружности талии и бедер с последующим определением их соотношения.

ОТ измеряют в положении стоя посередине между нижним краем реберной дуги и подвздошной костью. Мерную ленту следует держать горизонтально. Показатель ОТ применяется как самостоятельный признак абдоминального ожирения (табл. 1.13) и косвенный признак наличия ИР [68].

*Таблица 1.13. Значения показателя ОТ, см*

Показатель ОТ	Мужчины	Женщины
Повышенный	> 94	> 80
Резко повышенный	> 102	> 88

ОБ измеряют в положении стоя на уровне лобкового симфиза спереди и большого вертела бедренной кости сбоку. Изолированный показатель ОБ значимой информации не несет. Висцеральное ожирение косвенно определяется при значениях индекса ОТ/ОБ  $> 0,9$  у мужчин и  $> 0,8$  у женщин.

Более точное определение массы абдоминального жира возможно при проведении компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

**Выявление артериальной гипертензии.** Артериальная гипертензия является одним из первых клинических проявлений метаболического синдрома. АГ можно выявить путем офисного измерения АД по методу Короткова либо путем суточного мониторирования (СМАД). У пациентов с МС при нормальных дневных показателях АД возможны отсутствие его адекватного снижения в ночные часы, нарушение суточного ритма АД, повышенная вариабельность по сравнению с пациентами без метаболического синдрома.

Нормальными значениями АД для периода бодрствования приняты 130/85 мм рт. ст., для периода сна – 120/70 мм рт. ст. Допустимая степень снижения АД в ночные часы составляет 10–20% [28, 53].

**Оценка состояния липидного обмена.** Дислипидемия является одним из основных и наиболее распространенных диагностических критериев метаболического синдрома, оказывающих непосредственное влияние на тяжесть и прогрессирование системного атеросклероза. Для больных с МС характерны:

- гипертриглицеролемия;
- гиперхолестеролемия;
- увеличение содержания в крови ЛПОНП и ЛПНП;
- снижение уровня ЛПВП;
- повышение уровня аполипопротеина В;
- повышение уровня СЖК;
- выраженный постпрандиальный подъем уровня липопротеинов, богатых триглицеролами.

Наиболее частым вариантом дислипидемии при МС является липидная триада: сочетание гипертриглицеролемии, низкого уровня ЛПВП и высокого уровня ЛПНП. Наличие таких изменений у пациентов без СД 2-го типа увеличивает риск развития коронарного атеросклероза в 35 раз. Нарушения метаболизма липопротеинов в постпрандиальный период, сопровождающие абдоминальное ожирение, способствуют развитию ИБС в молодом возрасте [15]. В последние годы придается большое значение гипертриглицеролемии как фактору, ускоряющему развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенный уровень ТГ в крови способствует образованию ЛПНП, снижению ЛПВП, нарушению коагуляции и реологических свойств крови путем увеличения синтеза факторов VII и ПАИ-1 [61, 152].

Всем пациентам с МС необходимо определение в крови уровней общего холестерина, триглицеролов, холестерина липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности, аполипопротеинов А и В (табл. 1.14).

*Таблица 1.14. Оценка показателей липидограммы (АТР III, 2001) для здоровых лиц, ммоль/л*

Холестерол ЛПНП	Холестерол ЛПВП	Общий холестерол	Триглицеролы	Значение
< 2,59	> 1,43	< 5,17	< 1,7	Оптимальный уровень
2,6–4,13	1,3 – 1,6	5,17–6,19	1,7–2,25	Пограничный
4,14–4,91	> 1,6	> 6,2	2,26–5,64	Высокий
> 4,92	–	–	> 5,65	Очень высокий

Согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2003 г., для пациентов с установленной сердечно-сосудистой патологией и для больных сахарным диабетом необходимо достижение уровня общего холестерина менее 4,5 ммоль/л, ЛПНП – менее 2,5 ммоль/л.

**Выявление нарушений углеводного обмена.** Пациенты с избытком массы тела, показателем ОТ/ОБ более 0,8, арте-

риальной гипертензией, признаками дислипидемии требуют углубленного поиска нарушений углеводного обмена (определение уровня базальной гликемии и инсулинемии, проведение перорального нагрузочного теста толерантности к глюкозе) с целью максимально раннего назначения комплексной терапии, направленной на стимуляцию обменных процессов, повышение чувствительности тканей к инсулину без стимуляции его секреции, что может привести к полному или частичному восстановлению углеводного обмена.

Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы. В период проведения теста исключаются курение, прием пищи и воды, физические нагрузки. Это позволяет повысить выявляемость СД и нарушения толерантности к глюкозе.

Пероральный тест толерантности к глюкозе в клинической практике рекомендуется использовать как скрининговый метод ввиду простоты исполнения, неинвазивности, физиологичности и экономической эффективности [31, 40, 46, 66]. ПТТГ не позволяет произвести оценку ИР, а лишь определяет наличие и степень выраженности гипергликемии, что, однако, с клинической точки зрения является не менее важным.

**Диагностика инсулинорезистентности.** «Золотым» стандартом подтверждения наличия ИР является эугликемический клэмп-тест, при котором пациенту внутривенно вводится раствор глюкозы и постоянное количество инсулина, позволяющее поддерживать нормальный уровень гликемии. Скорость введения глюкозы отражает биологическую эффективность инсулина. Определение инсулинорезистентности этим методом возможно лишь при наличии соответствующего оборудования. При крупномасштабных исследованиях и в рутинной клинической практике ИР можно оценивать по косвенным показателям: уровню базальной инсулинемии, индексам инсулинорезистентности.

**Ранняя диагностика коронарного атеросклероза при МС.** У пациентов с метаболическим синдромом витальную

окраску приобретает вопрос раннего выявления ИБС, влекущий за собой коррекцию симптомов, определяющих дальнейшее прогрессирование атеросклероза.

**Методы диагностики.** Наиболее распространенные и доступные методы диагностики ишемии миокарда – *электрокардиографические* (ЭКГ покоя, холтеровское мониторирование ЭКГ, различные нагрузочные пробы – велоэргометрия, тредмил, чреспищеводная электростимуляция предсердий, фармакологические провокационные пробы с добутамином, дипиридамолом, аденозином, холодовая проба, психоэмоциональная нагрузка). Выявленная во время нагрузочных проб безболевого ишемия миокарда, маркером которой является депрессия сегмента ST, имеет высокую диагностическую значимость, являясь достоверным признаком коронарной недостаточности [157, 170, 187].

Чаще применяют непрерывную ступенчато возрастающую нагрузку на велоэргометре или тредмиле. Диагностическая ценность их приблизительно одинакова, хотя нагрузка на тредмиле более физиологична для пациента (он выполняет более привычную работу, движения более однообразны). Чувствительность и специфичность проб с дозированной физической нагрузкой составляют, по данным разных авторов, соответственно 50–60 и 67–82%. Однако применение проб с дозированной физической нагрузкой часто затруднено из-за недостаточной тренированности пациента, наличия ортопедических и неврологических нарушений, выраженного повышения артериального давления [67, 97, 115]. Определенные преимущества в связи с этим имеет кардиоселективная проба с чреспищеводной электростимуляцией предсердий, исключая ряд периферических факторов, при которой навязывание сердцу искусственного частого ритма вызывает повышение потребности миокарда в кислороде. Чувствительность и специфичность ее варьируются в широких пределах: 20–96 и 50–70% соответственно. Поэтому проведение чреспищеводной электростимуляции предсердий рекомендуют, как правило, использовать для исклю-

чения ложноотрицательных (или ложноположительных) результатов нагрузочных проб. Реже в качестве провоцирующего агента используют лекарственные препараты, холод, психоэмоциональную нагрузку [21, 98].

Высокой диагностической ценностью в выявлении ишемии миокарда, в том числе бессимптомного варианта, обладает метод *холтеровского* (амбулаторного, суточного) мониторинга ЭКГ, позволяющий анализировать многочисленные показатели (провоцирующий ишемию фактор, количество эпизодов ишемии и время их возникновения в течение суток, амплитуду депрессии сегмента ST, среднюю частоту сердечных сокращений ишемического эпизода, продолжительность одного эпизода ишемии, суммарную длительность ишемии за сутки), сравнивать указанные показатели для дневного и ночного периодов суток. При оценке характера смещения сегмента ST большое значение имеет правильная его интерпретация. В качестве ишемических рассматриваются эпизоды горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST амплитудой 1 мм и более, длительностью не менее 0,08 с от точки  $j$ , продолжительностью 1 мин и более с интервалом между эпизодами не менее 1 мин (правило «трех единиц»). Высокая информативность метода холтеровского мониторинга ЭКГ возрастает при увеличении времени исследования до 48–72 ч. В ходе проведенного исследования среди лиц со стабильной стенокардией через 24 ч мониторинга ЭКГ безболевого ишемия миокарда может быть выявлена у 64%, через 48 ч – у 83, через 72 ч – у 94% обследованных [29, 63, 97, 111, 170].

Проба с дозированной физической нагрузкой и холтеровское мониторирование ЭКГ, наиболее часто применяемые в диагностике безболевого ишемии миокарда, являются взаимодополняемыми и предоставляют независимую информацию [302].

Весьма чувствительным маркером ишемии является нарушение локальной сократимости миокарда, для выявления которой используется *эхокардиография*. Значительно повы-



шает информативность этого метода применение нагрузочных функциональных и фармакологических проб. Стресс-эхокардиография не только выявляет ишемию миокарда, но и дает возможность определить распространенность, локализацию и выраженность развившихся при этом нарушений локальной сократимости, оценить функцию миокарда. Чувствительность метода стресс-эхокардиографии в диагностике безболевой ишемии миокарда составляет 70%, специфичность – 80% [157, 174, 184].

**Скрининг коронарного кальция** – метод выбора для ранней, быстрой и необременительной для пациента диагностики скрыто протекающей ИБС. Чувствительность метода составляет 92%. Данная процедура абсолютно неинвазивна, проводится без введения контрастных препаратов. Длительность исследования в зависимости от частоты сердечных сокращений пациента 30–40 с. Лучевая нагрузка минимальна. Специальная программа за 3–4 мин производит определение количества кальциатов в коронарных артериях и их площадь, что выводится в виде специального коэффициента (шкала Агатстона), который позволяет прогнозировать развитие ИБС даже у здоровых лиц [199, 284].

**Визуализация и оценка коронарного кальциноза.** Эпидемиологические данные и патоморфологические исследования, проведенные в странах Европы и Американского континента, показали, что частота встречаемости коронарного атеросклероза у лиц с метаболическим синдромом во всех возрастных группах предполагает значительно более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, чем уровень, оцениваемый на основе анализа традиционных факторов риска [180].

Потребность в визуализации коронарного русла огромна, но рентгеноконтрастная коронароангиография (КАГ) не может быть выполнена всем пациентам, нуждающимся в ней. Последние клинические исследования показали, что пациенты с умеренным атеросклерозом коронарных артерий (стенотозы менее 50%) имеют сравнительно высокий риск разви-

тия осложнений ИБС, при котором их ангиографическая оценка недостаточна для предсказания возможных острых коронарных эпизодов [100, 165].

Хотя только небольшая доля пациентов, направляемых на КАГ, имеет неокклюзирующие поражения коронарных сосудов, именно эта часть популяции представляет собой большинство не предъявляющих жалоб лиц среднего возраста. В связи с этим выявление кальциноза коронарных артерий при наличии неблагоприятной кластеризации факторов риска ИБС может помочь в выработке правильной диагностической стратегии и превентивных мероприятий. Отложения кальциевых депозитов в межклеточном матриксе увеличивают ригидность сосудистой стенки и делают артерии дисфункциональными. Интервенционные вмешательства и хирургическая реваскуляризация кальцинированных сосудов технически более трудны и сопряжены с большим риском осложнений и неблагоприятных исходов [120, 126, 134, 164].

Для выявления кальцинатов коронарных артерий могут быть использованы следующие методы: рентгенография грудной клетки, компьютерная томография, МСКТ, электронно-лучевая томография (ЭЛТ), МРТ, трансторакальная и чреспищеводная ЭхоКГ, внутрикoronарное ультразвуковое исследование (ВКУЗИ).

Рентгенодиагностика очагового обызвествления артерий – это в первую очередь достоверная диагностика атеросклероза. Однако рентгенография грудной клетки, несмотря на большую доступность и дешевизну, имеет низкую чувствительность для определения кальцинатов коронарных артерий, позволяя обнаружить лишь крупные кальцинированные бляшки в проксимальных отделах сосудов. В дополнение к малой чувствительности рентгенологическое определение кальциноза также зависит от опытности и знаний врача, выполняющего исследование, вариабельности диагностического оборудования, количества сделанных проекций, наличия кальцинатов в прилежащих анатомических струк-

турах, таких как позвонки и клапанные кольца. С помощью рентгенографии невозможна количественная оценка кальциноза [133].

Возможности магнитно-резонансной томографии в выявлении коронарного кальциноза ограничены, и не существует публикаций о роли МРТ в клинической постановке и верификации диагноза ИБС. Данный метод диагностики хорошо подходит для визуализации бляшек, богатых липидами. В перспективе развитие методик МРТ – ангиографии высокого разрешения даст возможность выявлять нестабильные атеросклеротические бляшки, являющиеся основной причиной острого коронарного синдрома [24, 42, 101].

Трансторакальная, чреспищеводная ЭхоКГ не способны обеспечить визуализацию коронарных артерий на всем протяжении в отличие от МСКТ и ЭЛТ из-за ограниченной возможности «акустического окна». Обычно видны лишь проксимальные фрагменты сосудов, возможно выявление кальциноза митрального и аортального клапанов.

Метод ВКУЗИ в настоящее время является единственным, позволяющим получить послойное изображение стенки коронарной артерии *in vivo* с **высоким разрешением**. Включения кальция при ВКУЗИ выявляют в 73% в отличие от 38% при КАГ. Ограничением использования ВКУЗИ по сравнению с другими методами является его инвазивность и то, что это исследование может визуализировать только ограниченную часть коронарной системы. Таким образом, внутрикоронарное ультразвуковое исследование не может быть выполнено рутинно всем пациентам и тем более неприемлемо для скрининга заболеваний коронарных артерий, стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений [101, 143].

КТ выявляет кальциноз в 1,5 раза чаще, чем рентгенографическое исследование, однако ее возможности значительно ограничены большой длительностью сканирования, что приводит к образованию артефактов от движения и ухудшает визуализацию кальцинатов. Спиральная компьютерная томография (СКТ) является более чувствительным ме-

тодом по сравнению с обычной КТ, но ее временное разрешение все еще недостаточно высоко и эффективная кардиосинхронизация для устранения артефактов от движения сердечно-сосудистых структур невозможна. При появлении МСКТ возникла возможность существенно сократить время объемного сканирования и значительно увеличить пространственное разрешение КТ. Метод необременителен для пациента, объективен, имеет не меньшие показатели чувствительности и специфичности, чем используемые для диагностики ИБС нагрузочные тесты [146, 147].

Выявлена высокая корреляция между выраженностью кальциноза коронарного русла и тяжестью ИБС ( $r = 0,75-0,88$ ). Коронарный кальциевый индекс (КИ) давал возможность предсказывать сердечно-сосудистые события независимо от традиционных факторов риска и С-реактивного белка, был выше Фремингемского индекса (площадь под ROC-кривой составила соответственно  $0,79 \pm 0,03$  и  $0,69 \pm 0,03$ ,  $p = 0,0006$ ) и позволял определить, относятся ли на самом деле подобные лица (которые могут составлять до 40% популяции в возрасте старше 45 лет) к группе высокого или низкого риска. Была доказана сильная корреляционная связь коронарных обызвествлений с тяжестью поражения коронарного русла по результатам ангиографии; с данными, полученными при интраваскулярном ультразвуковом исследовании; с объемом атеросклеротических бляшек, определенным гистологически; с количеством факторов риска ИБС; с числом сердечно-сосудистых осложнений [100, 144, 238]. Программное обеспечение томографа позволяет определять величину и плотность кальцифицированного участка, проводить количественную оценку кальциноза коронарного русла. Тщательное инструктирование пациента исключает возникновение артефактов от дыхательных движений. Время сканирования равняется одной задержке дыхания, лучевая нагрузка при проспективной синхронизации с ЭКГ составляет 0,9 мЗв.

Низкий кальциевый индекс, определяемый как 10 ед. и ниже, не позволяет полностью исключить наличие коронарного

атеросклероза, но согласуется с отсутствием обструктивных поражений независимо от возраста и пола. Fallavollita et al. выявили, что 59% пациентов с КИ от 5 ед. и выше имели по крайней мере неровности контуров при коронароангиографии. Однако, согласно результатам анализа характеристических кривых, наилучшая чувствительность (87%) и специфичность (80%) выявлены при кальциевом индексе более 10 ед. Средний КИ (до 400 ед.) тесно коррелирует с не-обструктивными поражениями коронарных артерий средней степени тяжести. Пациенты с высоким КИ (более 400 ед.) в 90% случаев имеют вероятность наличия хотя бы одного обструктивного коронарного стеноза и высокий риск наличия ишемии миокарда (ROC-анализ, receiver operating characteristic curve analysis) [100, 101, 239].

Таким образом, визуализация коронарного кальция методом МСКТ может быть использована у лиц с метаболическим синдромом для раннего выявления начальных признаков коронарного атеросклероза и стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений.

## **СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ НАЛИЧИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА**

В науке нет другого способа приобретения, как в поте лица; ни порывы, ни фантазия, ни стремление всем сердцем не заменят труда.

*А. И. Герцен*

### **2.1. Клиническая характеристика больных**

#### **2.1.1. Характеристика объектов исследования**

Участниками нашего исследования стали 147 человек в возрасте от 30 до 52 лет. В основную группу были включены 59 пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. Группу сравнения составили 58 пациентов с ИБС, не имеющие метаболического синдрома. Контрольная группа была сформирована из 30 соматически здоровых лиц, у которых отсутствовали анамнестические и клинические признаки ИБС, АГ и диагностические критерии метаболического синдрома.

Диагноз ишемической болезни сердца был верифицирован на догоспитальном этапе и подтвержден в процессе исследования в результате изучения анамнеза, амбулаторной медицинской документации, клинических, инструментальных (ЭКГ, ВЭП, ЭхоКГ) и лабораторных данных.

Критерии включения пациентов в исследование предполагали согласие больного на участие в выполнении НИР и проведение дополнительных методов исследования, наличие синусового ритма на ЭКГ, отсутствие в анамнезе осложнений сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболева-

ний (инсульт, инфаркт миокарда), симптомов сердечной недостаточности в покое, аортокоронарного шунтирования и внутрисосудистых вмешательств.

Критериями исключения были некоронарогенные заболевания миокарда, клапанные пороки сердца, острый инфаркт миокарда, наличие некорректируемой тахикардии, имплантированного двухкамерного кардиостимулятора, выраженные обменные нарушения (сахарный диабет в стадии декомпенсации, тиреотоксикоз, микседема), хроническая обструктивная болезнь легких, облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей, прогрессирующие заболевания печени и почек, онкологическая патология, наличие противопоказаний к выполнению нагрузочных тестов.

Для выявления метаболического синдрома использовались диагностические критерии, предложенные в 2005 г. Международной диабетической федерацией (см. табл. 1.5).

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную терапию ИБС и АГ: дезагреганты, антикоагулянты, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, диуретики. Коррекция нарушений углеводного обмена включала в себя назначение диеты (стол № 9), терапию таблетированными сахароснижающими препаратами (метформин, диабетон). Инсулинотерапия у пациентов с МС, вошедших в основную группу, не использовалась.

При формировании групп исследования были проанализированы амбулаторные карты пациентов, собрана анамнестическая информация, проведен первичный врачебный осмотр, антропометрические измерения, определение индексов ИР, запись ЭКГ покоя, выполнено эхокардиографическое исследование.

### **2.1.2. Основная группа обследуемых лиц**

В основную группу исследования были включены 59 (40,1%) пациентов с метаболическим синдромом в возрасте от 30 до 52 лет, впервые госпитализированные в инфарктное отделение УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска с диагнозом «прогрессирующая стенокардия» (рис. 2.1.).

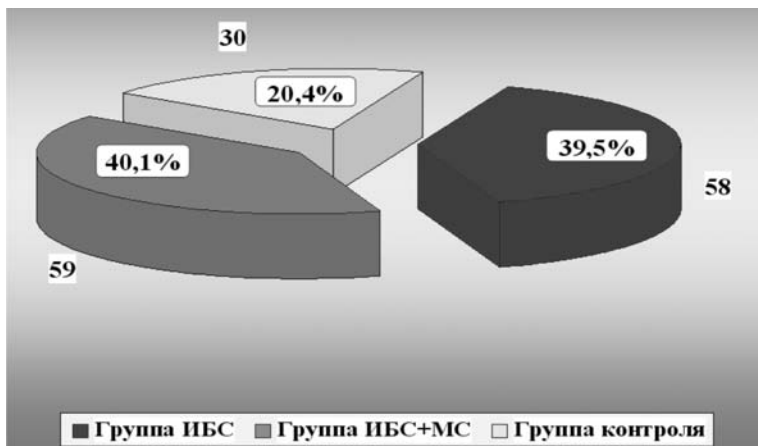


Рис. 2.1. Количественный состав объектов исследования

Средний возраст обследуемых в основной группе составил  $46,42 \pm 4,54$  года, давность существования ИБС по результатам анализа амбулаторных карт –  $2,25 \pm 0,73$  года. Возрастной состав основной группы был следующим: 30–39 лет – 3 человека (5,1%), 40–49 лет – 47 человек (79,6%), 50–59 лет – 9 человек (15,3%) (рис. 2.2).

Среди обследованных больных 34 человека (57,6%) были мужчины, 25 пациентов (42,4%) – женщины. Соотношение мужчины : женщины составило 1,4:1 (рис. 2.3).

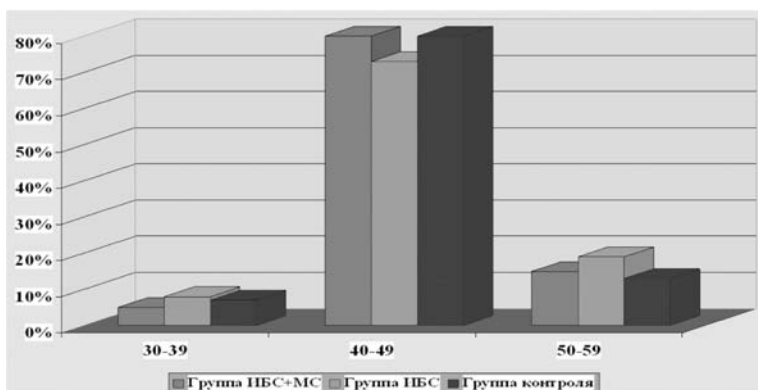


Рис. 2.2. Возрастной состав объектов исследования



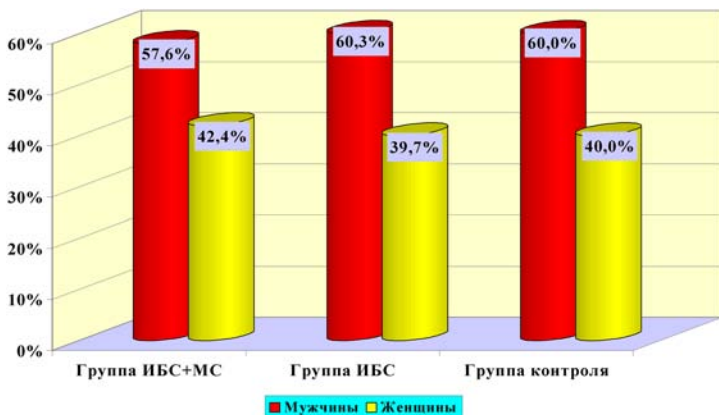


Рис. 2.3. Распределение обследованных лиц по полу

При выявлении традиционных факторов риска ИБС были проанализированы следующие данные: артериальная гипертензия, ожирение, табакокурение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин ранее 65 лет, у мужчин ранее 55 лет) и СД 2-го типа среди родственников первой степени (родители, родные братья, сестры).

Артериальная гипертензия была выявлена у 56 (94,92%) пациентов, что соответствовало частоте встречаемости АГ в группе сравнения. Достоверные различия цифр АД при первичном осмотре между группой ИБС+МС и пациентами, не имеющими МС, отсутствовали. Распространенность курения среди лиц основной группы исследования составила 37,29% (22 чел.) и достоверно не отличалась от этого показателя в группах сравнения и контроля.

Диагностически значимое увеличение окружности талии, величины ИМТ, отягощенный семейный анамнез ранней ИБС и СД 2-го типа встречались у пациентов с метаболическим синдромом чаще, чем в группе ИБС и у здоровых лиц (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Клиническая характеристика обследуемых лиц

Показатель ( $M \pm m$ )	Группа ИБС+МС ( $n = 59$ )	Группа ИБС ( $n = 58$ )	Группа контроля ( $n = 30$ )			
Возраст <sup>§</sup> , лет	46,42 ± 4,54	45,31 ± 5,46	43,34 ± 2,39			
Давность ИБС <sup>§</sup> , лет	2,25 ± 0,73	1,91 ± 0,63	—			
ЧСС <sup>§</sup> , мин <sup>-1</sup>	82,34 ± 1,14	78,45 ± 2,06	80,65 ± 3,19			
Систолическое АД, мм рт. ст. при первичном осмотре	159,85 ± 1,32**	157,12 ± 2,75**	128,56 ± 2,19			
Диастолическое АД, мм рт. ст. при первичном осмотре	98,96 ± 2,54**	100,23 ± 3,65**	75,70 ± 1,46			
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,98 ± 3,89**	27,94 ± 1,89	25,87 ± 1,74			
Признак ( $P \pm m$ )	Абсолютная величина	На 100 обследованных	Абсолютная величина	На 100 обследованных		
Семейный анамнез ранней ИБС	36	61,02 ± 6,35**	19	32,76 ± 6,16	10	33,34 ± 6,19
Семейный анамнез СД 2-го типа	42	71,19 ± 5,89***	8	13,79 ± 4,53	2	6,67 ± 4,56
Курение <sup>§</sup>	22	37,29 ± 6,29	21	36,21 ± 6,31	11	36,67 ± 8,79
Абдоминальное ожирение (объем талии ≥80 см у женщин, ≥94 см у мужчин)	41	69,49 ± 5,99***	15	25,86 ± 5,75	4	13,34 ± 6,21
Артериальная гипертензия <sup>§</sup> (≥130/85 мм р. ст.)	56	94,92 ± 2,86	54	93,10 ± 3,32	0	0–10
Изменения ЭКГ покоя <sup>§</sup> :	56	94,91 ± 2,86	52	89,66 ± 3,99	3	10,00 ± 5,48
нарушения сердечного ритма	5	8,47 ± 3,62	7	12,07 ± 4,28	2	6,67 ± 4,56
нарушения проводимости	2	3,39 ± 2,36	1	1,72 ± 1,71	1	3,34 ± 3,28
признаки гипертрофии миокарда ЛЖ	48	81,36 ± 5,07	46	79,31 ± 5,32	0	0–10
изменения конечной части желудочкового комплекса	52	88,14 ± 4,21	48	82,76 ± 4,96	0	0–10

Примечание. § – достоверные различия не установлены, \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ ; • – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,001$ .

Анализ результатов ЭКГ-12 показал разнообразные, но малоспецифичные для метаболического синдрома изменения конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента ST, инверсия зубца T у 52 человек (88,14%), ритма (единичная желудочковая экстрасистолия у 5 (8,47%)) и проводимости (блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса у 2 (3,39%)). У 48 (81,36%) пациентов были обнаружены признаки гипертрофии ЛЖ.

Для выявления и оценки нарушений углеводного обмена у объектов исследования были использованы рутинные лабораторные тесты и расчетные индексы, критерием отбора которых стала высокая степень корреляции с эугликемическим гиперинсулинемическим клэмпом [142, 153, 215, 259].

Повышение гликемии натощак при первичном осмотре было выявлено у 39 ( $66,10 \pm 6,15\%$ ) пациентов основной группы, что достоверно превысило частоту данного нарушения углеводного обмена в группах контроля ( $3,34 \pm 3,27\%$ ,  $p < 0,001$ ) и сравнения ( $6,89 \pm 3,32\%$ ,  $p < 0,001$ ).

При сравнительном анализе индексов инсулинорезистентности выявлено достоверное снижение чувствительности периферических тканей к инсулину у больных ИБС, имеющих метаболический синдром: среднее значение индексов **НОМА-IR** и **FIRI** в основной группе существенно превышало эти показатели в группе ИБС и здоровых лиц. Зарегистрированы достоверно более низкие по сравнению с контрольной группой значения индексов **QUICKI** и **Belfiore** (табл. 2.2).

Уровень базальной инсулинемии в основной группе составил  $194,38 \pm 44,98$  пмоль/л, что достоверно превысило его величину в группе сравнения ( $84,98 \pm 22,05$ ,  $p < 0,05$ ) и контроля ( $24,67 \pm 5,43$  пмоль/л,  $p < 0,001$ ).

Лечение больных основной группы на стационарном этапе соответствовало стандартным назначениям для ИБС и АГ: частота применения дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота) составила 100%, антикоагулянтов (гепаринотерапия) – 77,97, ингибиторов АПФ – 100, кардиоселектив-

ных  $\beta$ -адреноблокаторов – 98,31, антагонистов кальция (амлодипин) – 11,86, нитратов (изосорбида динитрат) – 1,36, диуретиков (индапамид) – 18,64% (табл. 2.3).

**Таблица 2.2. Показатели инсулинорезистентности объектов исследования**

Индекс ИР ( $M \pm m$ )	Группа ИБС+МС ( $n = 48$ )	Группа ИБС ( $n = 45$ )	Группа контроля ( $n = 30$ )
HOMA-IR	$6,98 \pm 1,19^{***\bullet\bullet}$	$2,78 \pm 0,45$	$2,81 \pm 0,42$
FIRI	$6,74 \pm 1,12^{*\bullet\bullet}$	$3,16 \pm 0,38$	$1,73 \pm 0,39$
QUICKI	$0,212 \pm 0,004^\bullet$	$0,325 \pm 0,056$	$0,348 \pm 0,017$
Belfiore	$0,021 \pm 0,012^\bullet$	$0,034 \pm 0,017^\bullet$	$0,098 \pm 0,024$
Caro	$1,03 \pm 0,07$	$1,16 \pm 0,12$	$1,18 \pm 0,14$

**Примечание.** \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ , • – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при  $p < 0,05$ , •• – при  $p < 0,001$ .

**Таблица 2.3. Медикаментозная терапия ИБС и АГ у лиц, включенных в исследование**

Группа препаратов <sup>§</sup>	Группа ИБС+МС ( $n = 59$ )		Группа ИБС ( $n = 58$ )	
	абсолютная величина	на 100 обследованных	абсолютная величина	на 100 обследованных
Дезагреганты	59	90–100	58	90–100
Антикоагулянты	46	$77,97 \pm 5,39$	47	$81,03 \pm 5,15$
Ингибиторы АПФ	59	90–100	58	90–100
$\beta$ -Адреноблокаторы	58	$98,31 \pm 1,68$	57	$98,27 \pm 1,71$
Антагонисты кальция	7	$11,86 \pm 4,21$	6	$10,34 \pm 3,99$
Диуретики	11	$18,64 \pm 5,07$	9	$15,52 \pm 4,75$
Нитраты	48	$81,36 \pm 5,07$	47	$81,03 \pm 5,15$

**Примечание.** § – достоверные различия не установлены.

Коррекция нарушений углеводного обмена включала в себя назначение диеты (стол № 9), у 5 пациентов с СД 2-го типа – терапию таблетированными сахароснижающими препаратами (метформин, диабетон).

Достоверных различий между группами пациентов с ИБС по количеству больных, полу, возрастному составу, давности заболевания и проводимому медикаментозному лечению не отмечено ( $p > 0,05$ ).

### 2.1.3. Группа сравнения

Группу сравнения составили 58 пациентов с ишемической болезнью сердца, не имеющих метаболического синдрома. На момент включения в исследование все они проходили стационарное лечение в инфарктном отделении УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска в связи с прогрессирующей стенокардией. Диагноз ИБС был установлен на догоспитальном этапе и подтвержден в процессе госпитализации. Все пациенты прошли скрининговое обследование, направленное на выявление традиционных факторов риска ССЗ и диагностических критериев метаболического синдрома.

Средний возраст больных составил  $45,31 \pm 5,46$  года, давность заболевания –  $1,91 \pm 0,63$  года. Возрастной состав объектов исследования был следующим: 30–39 лет – 4 (6,9%) человека, 40–49 лет – 43 (74,2%), 50–59 лет – 11 (18,9%) человек (рис. 2.2). Среди обследованных лиц 35 человек (60,3%) были мужчины, 23 пациента (39,7%) – женщины. Соотношение мужчины : женщины составило 1,5:1 (рис. 2.3).

Артериальная гипертензия была выявлена у 54 (93,1%) пациентов, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – у 19 (32,76%), отягощенная наследственность в отношении СД 2-го типа – у 8 (13,79%), абдоминальное ожирение – у 15 (25,86%), распространенность курения составила 36,21% (21 чел.).

При первичном осмотре среднее значение ЧСС в покое у больных ИБС было  $78,45 \pm 2,06$  мин<sup>-1</sup>, среднее систолическое АД –  $157,12 \pm 2,75$  мм рт. ст., среднее диастолическое АД –  $100,23 \pm 3,65$  мм рт. ст., средний показатель ИМТ –  $27,94 \pm 1,89$  кг/м<sup>2</sup> (см. табл. 2.1).

Изменения ЭКГ выявлены у 52 (89%) пациентов: нарушения ритма по типу желудочковой экстрасистолии зарегистрированы у 7 (12%), нарушения внутрижелудочковой проводимости – у 1 (2%) больного, признаки гипертрофии ЛЖ – у 46 (79%), у 48 (83%) человек установлены неспецифические изменения сегмента ST и (или) зубца T.

Медикаментозная терапия ИБС и АГ в группе сравнения достоверно не отличалась от назначений у пациентов с метаболическим синдромом: частота применения дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота) составила 100%, антикоагулянтов (гепаринотерапия) – 81,03, ингибиторов АПФ – 100, кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов – 98,27, антагонистов кальция (амлодипин) – 10,34, нитратов (изосорбида динитрат) – 81,03, диуретиков (индапамид) – 15,52% (табл. 2.3).

#### 2.1.4. Группа контроля

В контрольную группу было включено 30 соматически здоровых лиц в возрасте от 32 до 50 лет, у которых отсутствовали анамнестические и клинические признаки ИБС и АГ. Средний возраст обследуемых составил  $43,34 \pm 2,39$  года, в возрасте 30–39 лет – 2 (6,7%) человека, 40–49 лет – 24 (80%), 50–59 лет – 4 (13,3%) человека (см. рис. 2.2). Среди обследованных больных 18 человек (60%) были мужчины, 12 пациентов (40%) – женщины. Соотношение мужчины : женщины составило 1,5:1 (см. рис. 2.3).

Курение в контрольной группе было отмечено у 11 (36,7%) человек, семейный анамнез ранней ИБС – у 10 (33,3%), СД 2-го типа – у 2 (6,7%). Абдоминальное ожирение выявлено у 4 (13,3%) человек, среднее значение ИМТ составило  $25,87 \pm 1,74$  кг/м<sup>2</sup>.

Изменения на ЭКГ зарегистрированы у 3 (10%) человек: единичная желудочковая экстрасистолия – у 2 (6,7%), у 1 (3,3%) – полная блокада левой ножки пучка Гиса. Среднее значение ЧСС в покое составило  $80,65 \pm 3,19$  мин<sup>-1</sup>, среднее систоли-

ческое АД  $-128,56 \pm 2,19$  мм рт. ст., среднее диастолическое АД  $-75,70 \pm 1,46$  мм рт. ст. (см. табл. 2.1).

Таким образом, группы исследования были сопоставимы с контрольной по возрасту и полу.

### **2.1.5. Антропометрические показатели**

Первичный осмотр больного был направлен на оценку характера ожирения и поиск клинических симптомов, указывающих на его возможный синдромальный генез. Для выявления нарушений жирового обмена и определения типа распределения жировой ткани использовались вычисление индекса массы тела и определение величины окружности талии. Проводились взвешивание пациентов, измерение роста и расчет значения индекса Кетле.

Для выявления типа ожирения измеряли в положении стоя окружность талии посередине между нижним краем реберной дуги и подвздошной костью мерной лентой в горизонтальном положении с точностью до 1мм. Показатель ОТ применялся как самостоятельный признак абдоминального ожирения и косвенный признак наличия ИР.

### **2.1.6. Методы статистической обработки результатов исследования**

Обработка полученных данных проводилась на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 6.0, Biostat 4.03 [20, 80, 83]. В случае соответствия изучаемых количественных величин параметрическим критериям применялись методы параметрической статистики.

В каждой группе исследования рассчитывали средние значения ( $M$ ), частоту встречаемости признака ( $P$ ), ошибки репрезентативности ( $m$ ). Для оценки достоверности разности статистических величин в двух сравниваемых совокупностях использовали критерий Стьюдента ( $t$ ), который вычисляли по формуле

$$t = \frac{M_1(P_1) - M_2(P_2)}{\sqrt[2]{m_1^2 + m_2^2}}, \quad (2.1)$$

где  $M_1, M_2, P_1, P_2$  – статистические величины, полученные при проведении выборочных исследований;  $m_1, m_2$  – их ошибки репрезентативности.

Величину полученного коэффициента оценивали по таблице Стьюдента.

При сравнении частот качественного признака, характеризующих его распределение в группах исследования, применяли критерий соответствия ( $\chi^2$ ), который рассчитывали по уравнению

$$\chi^2 = \frac{\sum(\varphi - \varphi^1)^2}{\varphi^1}, \quad (2.2)$$

где  $\varphi$  – фактические данные;  $\varphi^1$  – ожидаемые.

Величину коэффициента соответствия оценивали по таблице значений  $\chi^2$ . Число степеней свободы при определении значимости коэффициента соответствия вычисляли по формуле

$$n^1 = (r - 1)(s - 1), \quad (2.3)$$

где  $r$  – число рядов;  $s$  – число строк таблицы.

Для определения и оценки взаимосвязи между различными явлениями использовали коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ), рассчитываемый из выражения

$$r = \frac{\sum(X - X_{cp})(Y - Y_{cp})}{\sqrt[2]{\sum(X - X_{cp})^2 \sum(Y - Y_{cp})^2}}, \quad (2.4)$$

где  $X_{cp}$  и  $Y_{cp}$  – средние значения переменных  $X$  и  $Y$ .

Результаты исследования считали достоверными, а различия между показателями значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или большей 95% ( $t > 2, p < 0,05$ ).



## **2.2. Структурно-функциональные особенности сердца и центральной гемодинамики у больных метаболическим синдромом**

### **2.2.1. Методы ультразвукового исследования сердца**

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии в трех режимах: М-, В-модальном и цветном доплеровском на аппарате «Hewlett Packard-2000» (США) с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [58, 96, 184]. Допустимая погрешность измерений в М-режиме – 2%, в В-режиме – 5, в доплеровском режиме – 4–10%.

Определяли следующие показатели структурно-функционального состояния камер сердца: размер левого предсердия (ЛП), диаметр корня аорты (Ао), амплитуда раскрытия аортального клапана (АК), переднезадний размер правого желудочка (ПЗРПЖ), толщина передней стенки правого желудочка (ПСПЖ), конечный диастолический (КДД) и систолический (КСД) размеры полости ЛЖ, конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, ударный объем (УО) ЛЖ, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, фракция выброса ЛЖ (ФВ) в М-(Teichgolz) и В-модальном (Simpson) режимах.

Для оценки диастолической функции левого желудочка с помощью доплерэхокардиографии в импульсном режиме измеряли максимальную скорость потока периода раннего наполнения ( $E$ , м/с), максимальную скорость потока периода позднего наполнения ( $A$ , м/с), отношение ( $E/A$ ) скорости раннего к скорости позднего наполнения ЛЖ. Признаками нарушения диастолической функции считали величину отношения  $E/A$  менее 1,0.

Для оценки процесса ремоделирования левого желудочка рассчитывали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>) и индекс относительной толщины стенок ЛЖ в диастолу (ИОТС).

Для расчета ИММЛЖ, отражающего соответствие толщины стенок миокарда ЛЖ размерам его полости, определяли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux и N. Reichek, затем полученные значения ММЛЖ индексировали к площади поверхности тела. ММЛЖ вычислялась по формуле

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \cdot 1,04 \cdot [(\text{КДД} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДД}^3] + 0,6, \quad (2.5)$$

где КДД – конечный диастолический размер ЛЖ; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

Площадь поверхности тела определяли по уравнению

$$\text{ППТ} = 0,007184h^{0,725}m^{0,425}. \quad (2.6)$$

Здесь  $m$  – масса тела, кг;  $h$  – рост, см.

Индекс относительной толщины стенок ЛЖ в диастолу рассчитывали из выражения

$$\text{ИОТС} = \frac{(\text{ЗСЛЖ} + \text{МЖП})}{\text{КДД}}, \quad (2.7)$$

где КДД – конечный диастолический размер ЛЖ; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

За нормальные значения ИММЛЖ принимались цифры менее 118 г/м<sup>2</sup>, за повышение ИОТС левого желудочка – 0,45 и более. При ИММЛЖ < 118 г/м<sup>2</sup>, ИОТС < 0,45 геометрическую модель ЛЖ считали нормальной; при ИММЛЖ ≥ 118 г/м<sup>2</sup>, ИОТС < 0,45 геометрия ЛЖ оценивалась как эксцентрическая гипертрофия; при ИММЛЖ ≥ 118 г/м<sup>2</sup>, ИОТС ≥ 0,45 определяли концентрическую гипертрофию миокарда ЛЖ;

при ИММЛЖ  $< 118 \text{ г/м}^2$ , ИОТС  $\geq 0,45$  геометрическая модель оценивалась как концентрическое ремоделирование ЛЖ [6, 10, 14, 112, 113].

### **2.2.2. Результаты эхокардиографического исследования больных ишемической болезнью сердца при наличии метаболического синдрома**

При сравнительном анализе результатов эхокардиографического исследования в М-модальном режиме выявлено увеличение средних значений толщины межжелудочковой перегородки, размера левого предсердия и левого желудочка в диастолу в группе больных ИБС с метаболическим синдромом. Распространенность структурно-функциональных патологических отклонений в основной группе исследования достоверно превышала аналогичные показатели в группе сравнения и контроля (табл. 2.4). Средние значения конечного систолического диаметра ЛЖ, корня аорты, передне-заднего размера правого желудочка, амплитуды раскрытия аортального клапана и фракции выброса ЛЖ (Teichholz) у больных ИБС не выходили за пределы установленных возрастных норм [58, 96].

По результатам измерений, выполненных в В-режиме, показатели систолической функции ЛЖ (ФВ% по Simpson, УО мл/м<sup>2</sup>) у больных ИБС с метаболическим синдромом были снижены по сравнению с аналогичными параметрами в группе ИБС. Средние значения фракции выброса и ударного объема, рассчитанные по методу дисков, находились в пределах возрастной нормы и в основной группе составили  $57,34 \pm 1,65\%$  и  $29,56 \pm 2,48 \text{ мл/м}^2$ , в группе сравнения –  $63,47 \pm 2,53\%$  и  $35,18 \pm 1,34 \text{ мл/м}^2$  соответственно (рис. 2.4).

Среднее значение ИММЛЖ у больных ИБС с метаболическим синдромом достоверно превышало аналогичный показатель в группе сравнения. ИОТС левого желудочка в диастолу в обеих группах соответствовал нормальным значениям ( $< 0,45$ ), однако у пациентов с ИБС, не имеющих МС, был достоверно выше, чем в группе ИБС+МС (табл. 2.5).

**Таблица 2.4. М-модальные эхокардиографические показатели у больных ишемической болезнью сердца и здоровых лиц**

Показатель ( $M \pm m$ )	Группа наблюдения					
	ИБС + МС ( $n = 59$ )		ИБС ( $n = 58$ )		здоровые лица ( $n = 30$ )	
Ао, см	3,10 ± 0,17		3,05 ± 0,19		3,17 ± 0,23	
АК, см	2,15 ± 0,04		2,18 ± 0,02		2,28 ± 0,06	
ПСПЖ, см	0,47 ± 0,12		0,51 ± 0,04		0,48 ± 0,07	
ПЗРПЖ, см	3,19 ± 0,01		3,16 ± 0,03		3,08 ± 0,12	
ЛП, см	4,07 ± 0,16**■		3,54 ± 0,07		3,49 ± 0,14	
МЖП, см	1,27 ± 0,05*■		1,05 ± 0,09		0,96 ± 0,04	
ЗСЛЖ, см	1,04 ± 0,02		1,06 ± 0,04		0,98 ± 0,03	
КСД, см	3,92 ± 0,62		3,88 ± 0,94		3,64 ± 0,16	
КДД, см	5,87 ± 0,24***■		5,43 ± 0,18		5,03 ± 0,12	
ФВ, %	56,93 ± 3,63		60,52 ± 2,29		64,84 ± 4,23	
Признак ( $P \pm m$ )	Абсолютная величина	На 100 обследованных	Абсолютная величина	На 100 обследованных	Абсолютная величина	На 100 обследованных
Дилатация ЛП > 4,0 см	38	64,41 ± 6,23***■	14	24,14 ± 5,62●	2	6,67 ± 4,56
Гипертрофия МЖП ≥ 1,2 см	42	71,19 ± 5,89***■	28	48,27 ± 6,56■	3	10,0 ± 5,48
Увеличение размеров ЛЖ в диастолу ≥ 5,7 см	29	49,15 ± 6,51**■	12	20,69 ± 5,32●	1	3,34 ± 3,28

Примечание. \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ , ● – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при  $p < 0,05$ , ■ – при  $p < 0,001$ .

**Таблица 2.5. Показатели геометрической модели левого желудочка у больных ИБС**

Показатель ( $M \pm m$ )	Группа наблюдения	
	ИБС+МС ( $n = 59$ )	ИБС ( $n = 58$ )
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	116,23 ± 3,85*	104,63 ± 4,31
ИОТС ЛЖ	0,39 ± 0,017*	0,43 ± 0,013

Примечание: 1) ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТС – индекс относительной толщины миокарда в диастолу; 2) \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ .

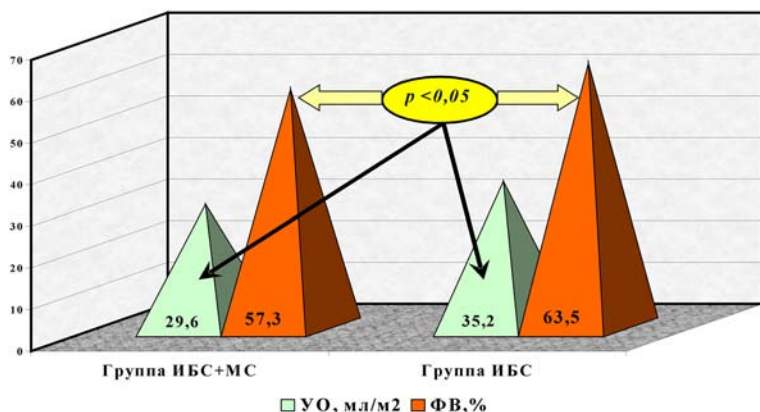


Рис. 2.4. Показатели сократительной способности миокарда левого желудочка в группах исследования

При определении типа геометрической модели левого желудочка установлено достоверное увеличение количества больных ИБС с  $\text{ИММЛЖ} \geq 118 \text{ г/м}^2$  и патологическим ремоделированием ЛЖ в основной группе исследования (табл. 2.6).

**Таблица 2.6. Распространенность гипертрофии и патологических отклонений геометрической модели ЛЖ в группах исследования**

Признак ( $P \pm m$ )	Группа исследования			
	ИБС+МС ( $n = 59$ )		ИБС ( $n = 58$ )	
	абсолютная величина	на 100 обследованных	абсолютная величина	на 100 обследованных
ИММЛЖ $> 118 \text{ г/м}^2$	29	$49,15 \pm 6,51^{**}$	10	$17,24 \pm 4,96$
Ремоделирование ЛЖ (без учета типа)	37	$62,71 \pm 6,29^*$	25	$43,10 \pm 6,50$

Примечание. \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ .

Доля лиц, имеющих нормальную геометрическую модель ЛЖ, среди пациентов ИБС+МС была достоверно ниже, чем в группе сравнения. В структуре ремоделирования левого желудочка у больных ИБС в сочетании с метаболическим

синдромом преобладала эксцентрическая гипертрофия ЛЖ ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения чаще встречалась концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, однако межгрупповые различия были недостоверны (рис. 2.5, см. цветную вклейку).

Частота встречаемости клапанной регургитации (без учета степени выраженности) среди обследованных больных ИБС и здоровых лиц представлена в табл. 2.7.

**Таблица 2.7. Частота клапанной регургитации у больных ИБС и здоровых лиц по результатам доплер-эхокардиографии**

Локализация регургитации ( $P \pm m$ )	Группа ИБС+МС ( $n = 59$ )		Группа ИБС ( $n = 58$ )		Группа контроля ( $n = 30$ )	
	абсолютная величина	на 100 обследованных	абсолютная величина	на 100 обследованных	абсолютная величина	на 100 обследованных
Аортальный клапан	4	6,78±3,27	5	8,62±3,69	2	6,67±4,56
Клапан легочной артерии	12	20,34±5,24	8	13,79±4,53	7	23,34±7,72
Митральный клапан	32	54,24±6,48*●	18	31,03±6,07	8	26,67±8,07
Трикуспидальный клапан	45	76,27±5,54	37	63,79±6,31	17	56,67±9,05

Примечание. \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС,  $p < 0,05$ , ● – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при  $p < 0,05$ .

Доля лиц с митральной регургитацией среди больных основной группы исследования достоверно превышала их количество в группе сравнения и контроля ( $\chi^2 = 6,48$ ,  $p < 0,05$ ). При анализе эхокардиографических показателей доплеровского исследования установлено увеличение скорости потока периода позднего наполнения левого желудочка и уменьшение средней величины отношения Е/А трансмитрального кровотока у больных ИБС с метаболическим синдромом (табл. 2.8).

**Таблица 2.8. Эхокардиографические показатели диастолической функции правого и левого желудочка у больных ИБС и здоровых лиц**

Показатель ( $M \pm m$ )	Группа ИБС+МС ( $n = 59$ )	Группа ИБС ( $n = 58$ )	Группа контроля ( $n = 30$ )
$E_{МК}$ , м/с	$0,78 \pm 0,04$	$0,82 \pm 0,01$	$0,85 \pm 0,11$
$A_{МК}$ , м/с	$0,8 \pm 0,06 \bullet$	$0,64 \pm 0,09$	$0,61 \pm 0,07$
$E/A_{МК}$	$0,98 \pm 0,02^{**} \blacksquare$	$1,23 \pm 0,06$	$1,45 \pm 0,05$
$E_{ТК}$ , м/с	$0,62 \pm 0,04$	$0,59 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,09$
$A_{ТК}$ , м/с	$0,64 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,12$	$0,45 \pm 0,03$
$E/A_{ТК}$	$0,94 \pm 0,03 \blacksquare$	$0,97 \pm 0,08 \blacksquare$	$1,42 \pm 0,12$

Примечания: 1)  $E_{МК}$  – максимальная скорость потока периода раннего наполнения левого желудочка,  $A_{МК}$  – максимальную скорость потока периода позднего наполнения левого желудочка,  $E/A_{МК}$  – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка,  $E_{ТК}$  – максимальная скорость потока периода раннего наполнения правого желудочка,  $A_{ТК}$  – максимальную скорость потока периода позднего наполнения правого желудочка,  $E/A_{ТК}$  – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения правого желудочка; 2) \*\* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,01$ ,  $\bullet$  – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при  $p < 0,05$ ,  $\blacksquare$  – при  $p < 0,01$ ,  $\blacksquare$  – при  $p < 0,001$ .

Выявленные различия свидетельствуют о диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у лиц основной группы на начальной стадии развития ИБС при давности заболевания  $2,25 \pm 0,73$  года (см. табл. 2.1). Анализ показателей диастолической функции правого желудочка не обнаружил достоверных межгрупповых различий, однако средние значения отношения  $E/A$  на трикуспидальном клапане в двух группах были менее 1 и достоверно отличались от показателей в группе контроля (табл. 2.9).

Таким образом, при сравнительном анализе результатов эхокардиографического исследования у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом выявлено достоверное увеличение толщины межжелудочковой перегородки, размеров левых отделов сердца, распростра-

ненности гипертрофии миокарда левого желудочка. Доля лиц, имеющих нормальную геометрическую модель левого желудочка, у больных ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом была достоверно ниже, чем в группе сравнения. В структуре ремоделирования у больных ИБС в сочетании с МС преобладала эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, отмечалось нарушение его диастолической функции. У больных ИБС, включенных в исследование, также выявлены признаки диастолической дисфункции правого желудочка. Сократительная способность миокарда ЛЖ у обследованных пациентов соответствовала нормальным значениям, однако средние показатели в основной группе исследования были достоверно ниже, чем в группе сравнения.

### **2.3. Функциональная проба с физической нагрузкой**

#### **2.3.1. Диагностика стресс-индуцированной ишемии миокарда и определение индивидуальной толерантности к физической нагрузке**

Диагностику стресс-индуцированной ишемии миокарда и определение индивидуальной толерантности к физической нагрузке проводили с помощью велоэргометрической пробы, используя методику с непрерывным ступенчато возрастающим уровнем нагрузки. Исследование выполняли по стандартному протоколу в положении сидя, используя систему нагрузочного электрокардиографа-монитора «CARDIOVIT AT-10», №01380919 (AG Schiller, Швейцария) с диапазоном измеряемых значений напряжения 0,03–5 мВ, времени 0,01–2 с, мощности 25–400 Вт и допустимой погрешностью измерений  $\pm 5\%$ .

Начальная мощность нагрузки составляла 50 Вт с последующим ее увеличением на 25 Вт каждые 3 мин. Во вре-



мя пробы осуществляли мониторинг ЭКГ в 12 отведениях с автоматической регистрацией на бумажную ленту в конце каждой минуты нагрузки, в момент прекращения пробы, на 1-й и 5-й минуте восстановительного периода. Измерение АД методом Короткова производили до начала исследования, в конце каждой 2-й минуты нагрузки, на 1-й минуте восстановительного периода и далее через каждые 2 мин до восстановления исходного АД.

Критериями прекращения ВЭП считали появление признаков плохой переносимости физической нагрузки (бледность, цианоз кожных покровов, сбивчивые ответы на вопросы), ишемической реакции, чрезмерного повышения АД либо субъективных симптомов, препятствующих дальнейшему выполнению эргометрической пробы.

Ишемическим типом реакции на дозированную физическую нагрузку считали возникновение приступа стенокардии в процессе проведения пробы, появление на ЭКГ горизонтальной или косонисходящей депрессии либо подъема сегмента ST на 1 мм в точке ишемии, отстоящей на 0,08 с (0,06 с при тахикардии) от точки  $j$  и сохраняющейся более 1 мин по сравнению с ЭКГ покоя, достоверное снижение систолического АД более чем на 10 мм рт. ст. от исходного уровня, появление тяжелых желудочковых аритмий (частая, групповая экстрасистолия, желудочковая тахикардия), выраженных нарушений атриовентрикулярной либо внутрижелудочковой проводимости.

В случае прекращения ВЭП из-за боли в икроножных мышцах, одышки, головокружения, общей усталости, гипертензивной реакции на нагрузку (повышение АД более 230/130 мм рт. ст), отказа больного от дальнейшего выполнения теста пробу считали «неполной». В остальных случаях исследование продолжали до достижения субмаксимальной ЧСС (75% от максимальной возрастной ЧСС) [67, 97, 115, 302].

### 2.3.2. Результаты функциональной пробы с физической нагрузкой у больных ИБС с метаболическим синдромом

При выполнении нагрузочного велоэргометрического теста у больных ИБС с метаболическим синдромом, включенных в исследование, в структуре результатов «отрицательные» пробы отсутствовали, выявлено достоверное увеличение доли «неполных» тестов (табл. 2.9).

Таблица 2.9. Структура результатов велоэргометрической пробы у больных ишемической болезнью сердца

Признак ( $P \pm t$ )	Группа ИБС+МС ( $n = 47$ )		Группа ИБС ( $n = 53$ )	
	абсолютная величина	на 100 обследованных	абсолютная величина	на 100 обследованных
«Отрицательная» проба	0	0–10	3	$5,67 \pm 3,18$
«Положительная» проба	25	$53,04 \pm 7,27$	36	$67,92 \pm 6,41$
«Неполная» проба	22	$46,96 \pm 7,25^*$	14	$26,41 \pm 6,05$

Примечание. \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ .

Зарегистрированные «неполные» тесты в основной группе ИБС+МС были прекращены в связи с появлением субъективных симптомов (сердцебиение, одышка, головокружение, общая усталость), препятствующих дальнейшему выполнению эргометрической пробы ( $19,15 \pm 5,74\%$ ,  $5,67 \pm 3,18\%$ ,  $p < 0,05$ ), либо по причине значительного повышения АД ( $27,65 \pm 6,52\%$ ). У больных ИБС, вошедших в группу сравнения, помимо гипертензивной реакции ( $16,98 \pm 5,16\%$ ,  $p > 0,05$ ) основными критериями прекращения ВЭП были признаки плохой переносимости физической нагрузки ( $3,77 \pm 2,61\%$ ,  $p > 0,05$ ) – бледность, цианоз кожных покровов, выраженная слабость (рис. 2.6).

В структуре «положительных» тестов у больных ИБС с метаболическим синдромом преобладала безболевая де-

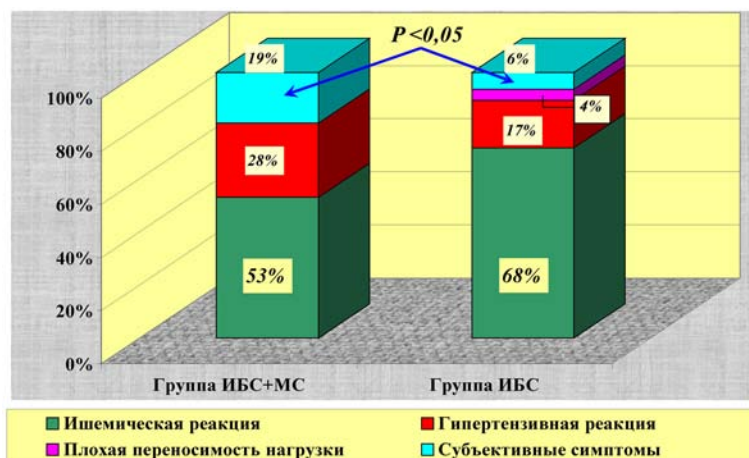


Рис. 2.6. Критерии прекращения велоэргометрической пробы в группах исследования

прессия сегмента ST ( $68,0 \pm 9,32\%$ ,  $22,3 \pm 6,93\%$ ,  $p < 0,01$ ). Доля лиц, у которых критерием прекращения ВЭП стало развитие классического приступа стенокардии, была достоверно выше в группе сравнения ( $52,8 \pm 8,32\%$ ,  $20,0 \pm 8,01\%$ ,  $p < 0,05$ ). Среди других ишемических типов реакции на дозированную физическую нагрузку у больных ИБС в сочетании с депрессией сегмента ST отмечены ангинозные боли –  $13,9 \pm 5,76\%$ , нарушения сердечного ритма –  $2,7 \pm 2,74\%$ , снижение АД –  $8,3 \pm 4,61\%$  (рис. 2.7, см. цветную вклейку).

Исходные значения ЧСС ( $76,47 \pm 7,24 \text{ мин}^{-1}$ ,  $72,38 \pm 5,73 \text{ мин}^{-1}$ ,  $p > 0,05$ ) и артериального давления до выполнения нагрузочной пробы в группах исследования не различались. Показатели максимальной ЧСС во время проведения ВЭП у больных ИБС с метаболическим синдромом были ниже, чем в группе сравнения ( $102,63 \pm 6,07 \text{ мин}^{-1}$ ,  $123,25 \pm 9,38 \text{ мин}^{-1}$ ,  $p < 0,05$ ). На фоне дозированной физической нагрузки в основной группе исследования выявлено значительное повышение САД по сравнению с исходными значениями, однако межгрупповые различия не достигли уровня достоверности (рис. 2.8, см. цветную вклейку).

При сравнительном анализе результатов велоэргометрического теста выявлено снижение средних показателей пороговой мощности, времени дозированной физической нагрузки, объема выполненной работы в группе больных ИБС, имеющих метаболический синдром. В основной группе исследования также наблюдалась тенденция к увеличению продолжительности сохранения депрессии сегмента ST, индуцированной нагрузочным тестом, однако межгрупповые различия были недостоверны (табл. 2.10).

**Таблица 2.10. Результаты велоэргометрической пробы с дозированной физической нагрузкой у больных ишемической болезнью сердца**

Показатель ( $M \pm m$ )	Группа исследования	
	ИБС+МС ( $n = 47$ )	ИБС ( $n = 53$ )
Пороговая мощность, Вт	75,40 ± 11,32*	115,49 ± 14,61
Время нагрузки, мин	6,51 ± 2,04*	13,46 ± 2,78
Выполненная работа, кгм	1573,14 ± 128,94**	2740,61 ± 307,52
Продолжительность депрессии сегмента ST, сек	119,49 ± 15,62	86,31 ± 7,18

**П р и м е ч а н и е.** \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ .

Суммируя полученные результаты, можно констатировать достоверное увеличение доли «неполных» велоэргометрических тестов у больных ИБС с метаболическим синдромом, превалирующей причиной прекращения которых были субъективные симптомы. В структуре «положительных» проб у пациентов с МС преобладала безболевая ишемия миокарда, в группе сравнения – развитие классического приступа стенокардии. Выявлено достоверное уменьшение средних показателей пороговой мощности, времени дозированной физической нагрузки, объема выполненной работы в группе больных ИБС, имеющих метаболический синдром, что свидетельствует о снижении функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. Таким образом, увели-

чение доли «неполных» проб в структуре результатов велоэргометрического теста, снижение толерантности к физической нагрузке у пациентов с МС уменьшает выполнимость и информативность ВЭП у больных, имеющих наиболее неблагоприятное сочетание факторов риска ИБС. Возникающая потребность применения других диагностических исследований негативно влияет на качество оказываемой медицинской помощи этой категории лиц.

## **2.4. Скрининг коронарного кальция**

### **2.4.1. Патоморфологические особенности кальциноза артерий, влияние на развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения**

Кальциноз является результатом повреждения артериальной стенки. Причины поражения могут быть различными: наследственными (синдромы Вернера, Вильямса, эластическая псевдоксантома, болезнь Танжье, идиопатическая инфантильная артериальная кальцификация), метаболическими (гомоцистеинурия, гипервитаминоз D), **эндокринными** (нарушения секреции паратгормона, сахарный диабет), воспалительными (гигантоклеточный артериит, болезнь Такаясу); особое место среди них занимает атеросклероз [2, 100, 190, 218, 256].

Существует гипотеза, согласно которой кальциноз и атеросклеротическое поражение являются генетически различными и невзаимосвязанными процессами. Описаны случаи наследственного кальциноза при отсутствии атеросклероза аорты и коронарных артерий. Изредка коронарные кальцинаты выявляются за пределами атеросклеротических бляшек. Кальциноз артерий крупного и среднего калибра может развиваться у лабораторных животных в результате различных фармакологических манипуляций (инъекционное либо пищевое введение больших доз витамина D). Поскольку современные неинвазивные методы не могут разграни-

чить атеросклеротический кальциноз от медиакальциноза (например, при медиакальцинозе Менкеберга, сахарном диабете, хронической почечной недостаточности), нельзя исключать возможность того, что некоторые случаи имеют неатеросклеротическое происхождение. Однако при болезни Менкеберга поражаются в основном периферические и висцеральные артерии и лишь в исключительных случаях – коронарное русло. Интимальная кальцификация в отличие от кальциноза средней оболочки всегда сопровождается отложением липидов, выделением медиаторов воспаления [190, 244, 256, 281, 290].

В подавляющем большинстве случаев кальциноз является частью естественного течения атеросклероза. Сосудистая стенка является излюбленным местом эктопической кальцификации. Понимание ее механизмов за последние годы значительно продвинулось вперед. Определены регуляторы сосудистой кальцификации, выявлено много общего с остеогенезом, начато изучение роли медиаторов воспаления. Существующие данные о развитии кальциноза *in vitro* указывают на то, что процесс кальцификации запускает и стимулирует апоптоз. В результате клеточной фрагментации образуются апоптотические тельца, стремительно подвергающиеся фагоцитозу. Есть предположение, что в атеросклеротических бляшках этот процесс остается незавершенным. В области бесклеточного липидного ядра фагоцитоз может быть затруднен в связи с накоплением окисленных липидов, которые конкурируют с апоптотическими тельцами за связывание с фагоцитарными рецепторами [100, 262, 264, 288].

Изучается также значение лептина в индукции сосудистой кальцификации. Хотя первичный эффект он оказывает в гипоталамусе, отмечается высокая распространенность рецепторов к лептину в экстрагипоталамических тканях, что предполагает его участие в регуляции различных физиологических процессов. Лептин значимо увеличивает активность минерализации, усиливая дифференцировку клеток с четкими остеобластическими маркерами [24, 28, 246, 265, 266].

Совершенствование методов патоморфологического исследования позволило доказать, что небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса, начиная с жировых пятен. С прогрессированием атеросклеротической бляшки в результате гибели фиброцитов и гладкомышечных клеток происходит кальцификация пузырьков матрикса, возрастает доля кальция в ее структуре [101, 256, 261]. Таким образом, кальциевые депозиты выявляются чаще и в больших количествах по мере старения организма и прогрессирования ишемической болезни сердца.

Несмотря на то что кальциноз коронарных артерий ассоциируется с ухудшением прогноза заболевания, его влияние на биомеханическое напряжение атеросклеротической бляшки неясно. Бляшка, имеющая плотную кальцинированную покрывку, почти в 5 раз более устойчива, чем нормальная сосудистая стенка или «мягкая» бляшка, и более резистентна к разрывам. Это может привести к повышению давления в зоне соприкосновения покрывки и некальцинированной интимы, где чаще всего и происходит разрыв. Иными словами, более жесткие депозиты кальция обуславливают неблагоприятные условия распределения напряжения, увеличивая вероятность разрыва атеросклеротической бляшки. В гистопатологических исследованиях синовиальной жидкости при артритах кристаллы гидроксиапатита выявлялись в случаях более выраженного воспаления. Если рассматривать эти данные применительно к воспалительной теории атеросклероза, выраженная патологическая реакция со стороны сосудистой стенки должна сочетаться с кальцификацией и нестабильностью бляшки. В дополнение к феномену пассивного разрыва в настоящее время развивается теория активного процесса, связанного с воздействием макрофагов [162, 261].

Последние клинические исследования показали, что пациенты с умеренным атеросклерозом коронарных артерий (стенозы менее 50%) имеют сравнительно высокий риск раз-

вития сердечно-сосудистых осложнений. При этом ангиографическая оценка их значимости является недостаточной для предсказания возможных острых коронарных эпизодов. В связи с этим выявление кальциноза коронарных артерий у лиц с неблагоприятным сочетанием факторов риска ИБС может помочь своевременному применению полноценного спектра превентивных мероприятий [144, 257, 262]. Несмотря на то что в проблеме коронарного кальциноза остается много неизученных вопросов, накопленный к настоящему моменту материал позволяет надеяться на скорейшее использование этих данных для ограничения, предупреждения и, возможно, обратного развития атеросклероза.

#### 2.4.2. Визуализация коронарного кальциноза

Исследование кальциноза коронарных артерий при мульти-спиральной КТ проводилось в пошаговом режиме при толщине среза 2,0 мм на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией на рентгеновском компьютерном томографе «LightSpeed Pro 16» 2005 г. фирмы «GE Medical Systems» (США) с использованием методики частичной томографии, что позволило значительно снизить величину лучевой нагрузки. Интенсивность излучения трубки составляла 250 mAs. Очагами кальциноза считались участки повышенной плотности ( $\geq 130$  ед. Хаунсфильда) площадью более 1 мм<sup>2</sup>. Кальциевый индекс рассчитывался по формуле

$$КИ = KS, \quad (2.8),$$

где  $S$  – площадь очага кальцификации;  $K$  – коэффициент, определяемый в зависимости от плотности зоны поражения в единицах Хаунсфильда (Hu):  $K = 1$  при плотности очага кальциноза 130–199 Hu;  $K = 2$  при 200–299,  $K = 3$  при 300–399,  $K = 4$  Hu при  $\geq 400$  [11, 19, 41, 42, 49, 92].

Триггерный интервал определялся в зависимости от ЧСС пациента. Серия томограмм выполнялась в течение 5–10 мин.



Время выполнения непосредственно сканирования равнялось одной задержке дыхания и обычно не превышало 25 с.

Критериями исключения из исследования были ожирение III–IV степени, аортокоронарное шунтирование, стентирование либо имплантация двухкамерного кардиостимулятора в анамнезе, наличие некорректируемой тахикардии, высокого риска сердечно-сосудистых осложнений по результатам ЭКГ и нагрузочных тестов, а также несогласие больного.

Лечебная тактика накануне мультиспиральной КТ, как правило, не требовала каких-либо изменений. При сканировании пациентов с ЧСС более 100 уд/мин однократно назначалась дополнительная доза  $\beta$ -адреноблокаторов с целью увеличения временного разрешения для получения неподвижных изображений сердца и улучшения качества исследования.

С помощью программного обеспечения компьютерного томографа определялись величина и плотность кальцифицированного участка коронарной артерии. Кальциевый индекс находили по стандартному методу Agatston и Volume-130. Согласно этой шкале, кальциноз коронарных артерий определялся как участок плотностью более 130 ед. Хаунсфилда. Этот уровень плотности выбран из-за того, что он более чем на два стандартных отклонения ( $\sigma$ ) отличается от обычной плотности крови. За пороговое значение площади кальцинированного поражения коронарной артерии была выбрана величина трех смежных пикселей ( $1,03 \text{ мм}^2$ ). Результаты анализа степени кальциноза выражались величиной кальциевого индекса. Общий КИ вычислялся как сумма индексов на всех томографических срезах [100, 121, 260, 294].

Для установления нормальных значений уровней КИ и площади кальциноза коронарных артерий использовался анализ характеристических кривых (ROC-анализ). С помощью ROC-кривой определялись оптимальные значения диагностического критерия – уровня, соотносящегося с наилучшей чувствительностью и специфичностью метода (табл. 2.11) [100, 101, 121].

**Таблица 2.11. Возрастные нормы содержания коронарного кальция**

Характеристика	Возраст, лет				
	30–39	40–49	50–59	60–69	70 и старше
КИ, ед.	2	11	24	54	65
Площадь кальциноза, мм <sup>2</sup>	2	7	11	32	36
Чувствительность, %	82	87	71	87	70
Специфичность, %	96	81	92	94	67

По результатам ROC-анализа наилучшая чувствительность (87%) и специфичность (81%) выявлены при КИ > 10 ед. Данная тенденция сохраняется и при дальнейшем повышении критерия разделения (до 400 ед.).

Клиническую значимость полученных результатов оценивали с учетом четырех диапазонов значений КИ (табл. 2.12) [11, 100, 162, 294, 261].

Еще одним способом определения границ нормальных показателей коронарного кальциевого индекса, который использовался в работе, был анализ процентильного распределения КИ (табл. 2.13). За повышенный уровень принимались значения выше 75-й процентиля [19, 41, 100, 121].

Скрининг коронарного кальция не проводился в контрольной группе исследования ввиду того, что предлагаемые критерии оценки КИ не могли быть экстраполированы на общую, неселективную популяцию с низким риском развития ИБС, имеющую более широкий интервал нормальных значений, который необходимо устанавливать для каждой этнической группы в отдельности.

Количественное определение коронарного кальция позволяет оценить наличие и тяжесть атеросклеротического поражения в сосудах сердца, прогнозировать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [11, 42, 49, 92, 100, 162, 261].

Таблица 2.12. Оценка результатов скрининга коронарного кальция

КИ	Риск осложне- ний ИБС	Клиническая значимость	Применимость	Рекомендации
0	Очень низкий	Отрицательная предсказа- тельная ценность 90–95%	Применимо к мужчинам и жен- щинам старше 40 лет	Первичная профилактика
1–10	Низкий	Значимая ИБС очень сомни- тельна	Применимо к мужчинам и жен- щинам старше 40 лет	Первичная профилактика
11–100	Умеренный	Возможны минимальные сте- нозы КА	Наибольшее клиническое зна- чение при поражении двух со- судов и более	Модификация факторов риска
101–400	Высокий	Вероятны гемодинамически незначимые стенозы КА	Наибольшее клиническое зна- чение при поражении двух со- судов и более	Модификация факторов риска
Более 400	Очень высокий	Высокая вероятность гемо- динамически значимых сте- нозов	Наибольшее клиническое зна- чение при поражении двух со- судов и более	Активная модификация факто- ров риска, дополнительные ис- следования для выявления ише- мии миокарда

Таблица 2.13. Процентильное распределение КИ в зависимости от возраста и пола

Процентиль	Возрастная группа, лет							
	< 40	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74
<i>Мужчины</i>								
25-я	0	0	0	1	4	13	32	64
50-я	1	1	3	15	48	133	180	310
75-я	3	9	36	103	215	410	566	892
90-я	14	59	154	332	554	994	1299	1774
<i>Женщины</i>								
25-я	0	0	0	0	0	0	1	3
50-я	0	0	0	0	1	3	24	52
75-я	1	1	2	5	233	57	145	210
90-я	3	4	22	55	121	193	410	631

#### 2.4.3. Исследование кальциноза коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом

Скрининговое исследование кальциноза коронарных артерий выполнено у 42 пациентов в возрасте от 40 до 49 лет. Средний показатель кальциевого индекса, рассчитанный по методике А. S. Agatston (AJ-130) и Volume-130, оказался достоверно выше у больных ИБС с метаболическим синдромом (рис. 2.9, 2.10).

Если оценивать полученные в ходе исследования показатели кальциевого индекса, анализируя не абсолютные значения, а его процентильное распределение, то в контрольной группе значения КИ соответствовали уровню 90-й процентиля, что статистически достоверно превышает показатели пациентов из группы сравнения – ниже 75-й процентиля (рис. 2.11, см. цветную вклейку).

При анализе локализации кальциевых депозитов у больных ИБС с метаболическим синдромом выявлено их преимущественное скопление в проксимальных отделах коронарных артерий. У пациентов группы сравнения чаще отмечалось поражение передней межжелудочковой и огибающей ветви левой коронарной артерии, однако межгрупповые различия оказались недостоверными (табл. 2.14).

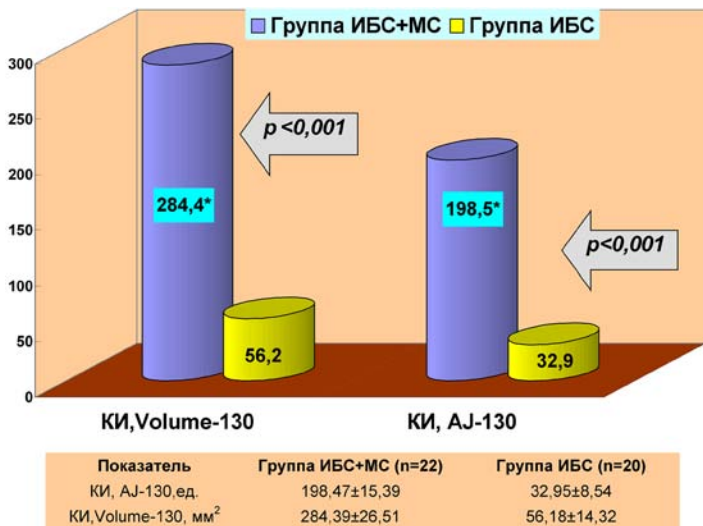


Рис. 2.9. Скрининговые значения кальциевого индекса у больных ишемической болезнью сердца

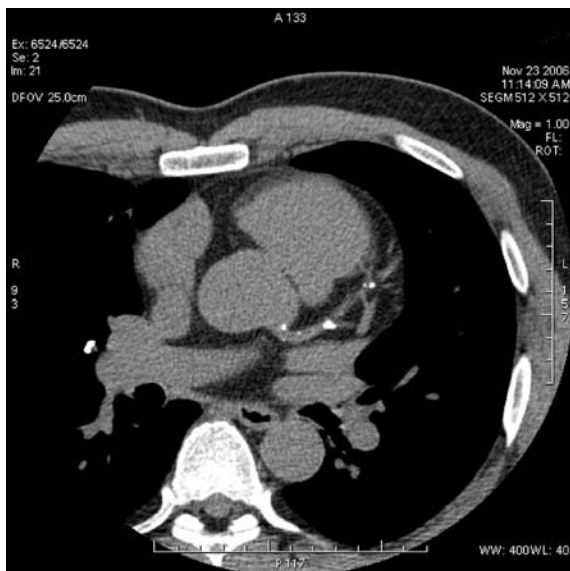


Рис. 2.10. Скрининг коронарного кальция (поперечный срез). Кальцинаты в бассейне левой коронарной артерии

Таблица 2.14. Локализация коронарного кальциноза у больных ИБС по результатам скринингового исследования

Показатель КИ ( $M \pm m$ )	Группа ИБС+МС ( $n = 22$ )		Группа ИБС ( $n = 20$ )	
	АЛ-130, ед.	Volume-130, мм <sup>2</sup>	АЛ-130, ед.	Volume-130, мм <sup>2</sup>
Проксимальный отдел левой коронарной артерии (LMA)	83,72 ± 21,14 □	145,36 ± 32,18 □	6,39 ± 1,16	10,41 ± 3,12
Передняя межжелудочковая ветвь ЛКА (LAD)	26,48 ± 6,27*	29,12 ± 7,01	9,43 ± 2,38	18,34 ± 4,50
Огибающая ветвь ЛКА (LCX)	28,53 ± 4,82*	42,81 ± 9,17*	12,63 ± 3,27	18,76 ± 3,48
Проксимальный отдел правой коронарной артерии (RCA)	59,61 ± 12,08 □	67,49 ± 10,32 □	3,06 ± 0,98	5,37 ± 1,19
Задняя межжелудочковая ветвь ПКА (PDA)	0	0	1,82 ± 0,04	2,38 ± 0,17
Признак ( $P \pm m$ )	Группа ИБС+МС ( $n = 22$ )		Группа ИБС ( $n = 20$ )	
	абсолютная величина	на 100 обследованных	абсолютная величина	на 100 обследованных
Проксимальный отдел левой коронарной артерии (LMA)	19	86,36 ± 7,32 •	9	45,0 ± 11,12
Передняя межжелудочковая ветвь ЛКА (LAD)	8	36,35 ± 10,25	11	55,0 ± 11,12
Огибающая ветвь ЛКА (LCX)	10	45,46 ± 10,62	12	60,0 ± 10,95
Проксимальный отдел правой коронарной артерии (RCA)	17	77,27 ± 8,93 □	5	25,0 ± 9,68
Задняя межжелудочковая ветвь ПКА (PDA)	0	0–10	3	15,0 ± 7,98

Примечания: 1) LMA – Left Main Artery, LAD – Left Anterior Descending, LCX – Left Circumflex Artery, RCA – Right Coronary Artery, PDA – Posterior Descending Artery; 2) \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , • – при  $p < 0,01$ , □ – при  $p < 0,001$ .

Средние значения КИ, рассчитанные внутри группы двумя методами с учетом пола обследуемых, были достоверно выше у мужчин независимо от наличия метаболического синдрома или традиционных факторов риска. Женщины с ИБС, вошедшие в группу сравнения, имели средний показатель КИ, соответствующий возрастной норме 40–49 лет (табл. 2.15).

*Таблица 2.15. Количественная оценка коронарного кальциноза у больных ИБС в зависимости от половой принадлежности*

Показатель КИ ( $M \pm m$ )	Группа ИБС+МС		Группа ИБС	
	мужчины ( $n = 14$ )	женщины ( $n = 8$ )	мужчины ( $n = 11$ )	женщины ( $n = 9$ )
AJ-130, ед.	158,16 ± 25,39■•	62,37 ± 12,05■	31,64 ± 5,32■	2,48 ± 0,26
Volume-130, мм <sup>2</sup>	219,23 ± 27,14■■	80,46 ± 16,34■	43,12 ± 9,73•	11,36 ± 2,98

**Примечание.** ■ – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,001$ , • – достоверность различия показателей при сравнении внутри группы при  $p < 0,01$ , ■ – при  $p < 0,001$ .

Таким образом, показатель кальциевого индекса, рассчитанный по методике AJ-130 и Volume-130, превышал возрастные нормы (см. табл. 2.11, 2.13) у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом ( $p < 0,001$ ) и в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Кальциноз коронарных артерий у мужчин, включенных в исследование, был выражен больше, чем у женщин. Средние значения КИ у больных ИБС, имеющих метаболический синдром, достоверно превышали показатели пациентов группы сравнения, причем при МС преимущественно поражались проксимальные отделы коронарных артерий. При сопоставимой давности заболевания больные ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом имели высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий, больные ИБС без метаболического синдрома – умеренный риск осложнений, вероятность минимальных сосудистых поражений (см. табл. 2.12).

## **2.5. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с контрастированием**

### **2.5.1. Методика проведения мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий**

Метод мультиспиральной компьютерной ангиографии (МСКТ), использованный в исследовании, является высокоинформативной малоинвазивной методикой получения изображения сосудистых структур [116, 143, 147–149, 242]. С целью визуализации коронарных артерий применяли пошаговую томографию с временем выполнения одного среза 100 мс и синхронизацией с ЭКГ в позднюю фазу диастолы (80% R-R), когда движения стенок сердца минимальны. Гемодинамически значимыми считались стенозы более 50%. Для улучшения качества изображения коронарных артерий использовались дополнительные режимы трехмерной реконструкции и виртуальной внутрисосудистой визуализации.

На первом этапе выполняли сканирование грудной клетки без контрастного усиления для скрининга коронарного кальция. Затем использовался ангиографический протокол КТ. Исследование выполнялось натощак или после легкого завтрака с соблюдением обычных правил проведения диагностических процедур с контрастным усилением (сбор аллергологического анамнеза, учет сопутствующих заболеваний, противопоказаний, наличие необходимых медикаментов и инструментария для реанимации). Укладка пациента – стандартная (рис. 2.12, см. цветную вклейку). В периферическую вену устанавливали пластиковый катетер (18G, 20G), который в дальнейшем соединялся с инфузоматом, чтобы можно было обеспечить введение 120–150 мл неионного контрастного препарата (омнипак) со скоростью до 5 мл/с. При повторных инъекциях общий объем увеличивался, но, как правило, не превышал 300–500 мл, что достаточно безопас-



но при условии использования современных неионных препаратов с концентрацией йода 300–350 мг/мл [117, 202, 204, 210].

Лучевая нагрузка при мультиспиральной КТ коронарных артерий в 3 раза меньше, чем при инвазивной коронароангиографии (10–25 мЗв). Это связано в первую очередь с малой длительностью облучения (100 мс на один срез). Кроме того, доза облучения при МСКТ распределяется по телу пациента неравномерно, и лучевая нагрузка на щитовидную железу, хрусталики и молочные железы на 15–20% меньше, чем на дорсальную область туловища [163, 258, 274].

Визуализация ветвей коронарных артерий при компьютерной ангиографии в значительной степени зависит от их калибра. Сравнительные исследования показывают, что диаметры коронарных сосудов, определенные с помощью МСКТ и коронароангиографии, практически совпадают. МСКТ позволяет видеть коронарные артерии с удовлетворительным качеством на протяжении первых 5–6 см (проксимальная и средняя треть). В 100% случаев видны ствол левой коронарной артерии, передняя нисходящая артерия, первая диагональная артерия, ветвь синусового узла, правожелудочковая ветвь, артерия острого края, ветвь тупого края [11, 159, 201, 216, 287].

С технической точки зрения мультиспиральная КТ является революционной методикой, так как время выполнения одного среза составляет 50–100 мс, одновременно можно получать динамические изображения до восьми параллельных слоев. Кроме того, число срезов МСКТ не ограничено теплоемкостью рентгеновской трубки. Легко выполняется синхронизация с ЭКГ, отсутствуют артефакты не только от дыхания и движений пациента, но также и от сокращений сердца и пульсации сосудов. Метод идеально подходит для визуализации коронарных артерий, обладает высокой пропускной способностью [217, 243, 258].

### 2.5.2. Результаты мультиспиральной компьютерной ангиографии с контрастированием коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом

У 12 пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом, включенных в основную группу исследования, выполнена мультиспиральная компьютерная ангиография с контрастированием коронарных артерий (рис. 2.13; 2.14, 2.15, см. цветную вклейку).

Средний возраст обследуемых составил  $46,14 \pm 2,3$  года, давность заболевания по результатам анализа амбулаторных карт –  $3,07 \pm 0,26$  года. Соотношение мужчины : женщины оказалось 2 : 1. У всех пациентов отмечены увеличение ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  и артериального давления выше 130/85 мм рт. ст., снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, выявлены антропометрические признаки абдоминаль-

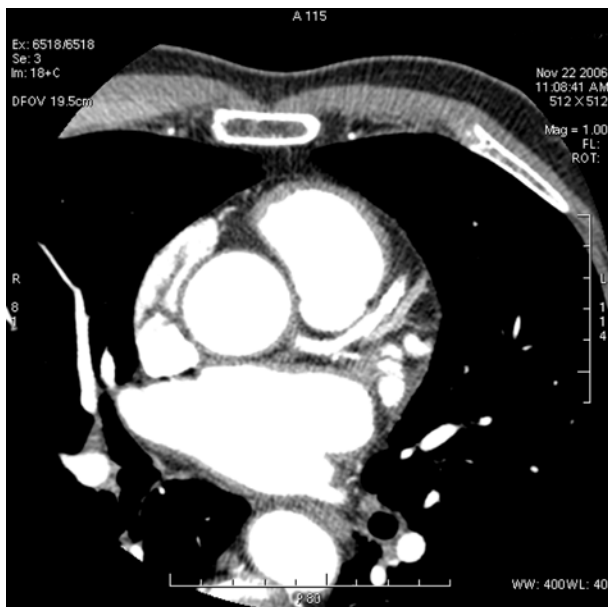


Рис. 2.13. МСКТ коронарных артерий, КИ = 981 ед.

ного ожирения, отягощенный семейный анамнез ранней ИБС. Распространенность курения составила 66,7% (8 чел.). Изменения ЭКГ выявлены у 9 (75%) пациентов: нарушения ритма по типу желудочковой экстрасистолии зарегистрированы у 2 (16,7%), нарушения внутрижелудочковой проводимости – у 1 (8,3%) больного, признаки гипертрофии ЛЖ – у 8 (66,7%), у 4 (33,4%) человек установлены неспецифические изменения сегмента ST и (или) зубца T. При проведении ЭхоКГ у 7 (58,3%) больных обнаружены признаки гипертрофии левого желудочка, у 4 (33,4%) – расширение полости левого предсердия, у 6 (50%) человек отмечено уменьшение отношения Е/А на митральном клапане. У 12 пациентов, направленных для проведения МСКТ, результаты нагрузочного теста оказались неинформативными. Во всех случаях основанием прекращения ВЭП оказались субъективные причины.

При проведении КТ-ангиографии у каждого из обследуемых выявлены кальцинаты коронарного русла и стенозы сосудов сердца, оказавшиеся гемодинамически значимыми у 5 (41,7%) пациентов. Средний показатель КИ, рассчитанный по стандартной методике Агатстона, составил  $207,46 \pm 32,14$  ед. Установлено достоверное увеличение кальциноза коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом при двух- и трехсосудистом поражении. Результаты МСКТ суммированы в табл. 2.16.

Распределение значений кальциевого индекса у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом в зависимости от гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий представлено в табл. 2.17.

Сравнительный анализ полученных результатов позволил установить, что неокклюзирующее поражение коронарных артерий на фоне метаболического синдрома сопровождается более низкими значениями КИ в отличие от показателей, рассчитанных при гемодинамически значимых стенозах.

Таким образом, коронарный кальциевый индекс, являющийся достоверным дифференциально-диагностическим

критерием ишемической болезни сердца и неоспоримым предиктором развития будущих сердечно-сосудистых осложнений, у лиц с МС позволяет ориентировочно судить о распространенности и тяжести коронарного атеросклероза: установлено достоверное увеличение кальциноза коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом при двух- и трехсосудистом поражении, наличии гемодинамически значимых стенозов.

**Таблица 2.16. Распространенность поражения коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом по результатам скрининга коронарного кальция и КТ-ангиографии**

Показатель КИ ( $M \pm m$ )	Поражение коронарных артерий по данным МСКТ с контрастным усилением		
	однососудистое ( $n = 3$ )	двухсосудистое ( $n = 5$ )	трехсосудистое ( $n = 4$ )
AJ-130, ед.	50,41 ± 16,23*♦	154,83 ± 37,12■	267,43 ± 41,38
Volume-130, мм <sup>2</sup>	86,53 ± 14,36**♦	193,75 ± 26,02■	292,16 ± 32,43

**П р и м е ч а н и е.** \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой пациентов, имеющих двухсосудистое поражение коронарного русла, при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , ■ – достоверность различия показателей при сравнении с группой пациентов, имеющих трехсосудистое поражение коронарного русла, при  $p < 0,05$ , ♦ – при  $p < 0,001$ .

**Таблица 2.17. Показатели кальциноза коронарных артерий у пациентов с МС в зависимости от гемодинамической значимости стенозов**

Показатель КИ ( $M \pm m$ )	Поражение коронарных артерий по данным МСКТ	
	стенозы ≤50% ( $n = 7$ )	стенозы > 50% ( $n = 5$ )
AJ-130, ед.	123,54 ± 10,19***	365,28 ± 34,73
Volume-130, мм <sup>2</sup>	137,46 ± 12,34***	372,94 ± 32,67

**П р и м е ч а н и е.** \*\*\* – достоверность различия показателей при  $p < 0,001$ .

## 2.6. Корреляционные взаимоотношения между показателями нагрузочных проб, мультиспиральной компьютерной томографии и структурно-функциональными характеристиками миокарда левого желудочка

При сравнении показателей нагрузочного теста со структурно-функциональными характеристиками миокарда левого желудочка выявлена достоверная прямая умеренная корреляционная связь времени нагрузки ( $r = 0,45, p < 0,05, n = 47$ ) и выполненной работы ( $r = 0,43, p < 0,05, n = 45$ ) с признаками диастолической дисфункции ЛЖ, обратная умеренная корреляция времени выполнения ВЭП ( $r = -0,52, p < 0,01, n = 47$ ) и выполненной работы ( $r = -0,44, p < 0,05, n = 45$ ) с конечным диастолическим размером полости левого желудочка.

При изучении взаимосвязи возраста ( $r = 0,42, p < 0,05, n = 59$ ), ИМТ ( $r = 0,64, p < 0,001, n = 56$ ), значений САД в покое ( $r = 0,44, p < 0,01, n = 52$ ) отмечены прямые умеренные корреляционные связи между этими показателями и величиной индекса массы миокарда левого желудочка. Выявлена достоверная прямая умеренная взаимосвязь ИМТ с размерами левых камер сердца ( $p < 0,05, n = 56$ ), признаками диастолической дисфункции ЛЖ ( $r E/A_{МК} = -0,42, p < 0,05, n = 50$ ).

Сопоставление результатов мультиспиральной компьютерной томографии с данными эхокардиографического исследования обнаружило наличие достоверной сильной обратной корреляционной связи между величиной кальциевого индекса, рассчитанного различными методами ( $r = -0,72, p < 0,001$  AJ-130,  $r = -0,87, p < 0,001$  Volume-130,  $n = 22$ ), и сократительной способностью миокарда левого желудочка.

Результаты корреляционного анализа основных показателей нагрузочного теста с клиническими и структурно-функциональными характеристиками миокарда левого желудочка, величиной кальциноза коронарных артерий представлены в табл. 2.18.

**Таблица 2.18. Корреляционный анализ взаимосвязи между структурно-функциональными характеристиками миокарда левого желудочка, показателями ВЭП, МСКТ и клиническими особенностями больных ИБС, имеющих МС**

Показатель	ЛП	КДД	ФВ <sub>ЛЖ</sub>	ИММЛЖ	ИОТСЛЖ	Е/А <sub>МК</sub>
Возраст	0,33	0,37	-0,35	0,42●	-0,20	#
ИМТ	0,47●	0,52■	#	0,64◆	#	-0,42●
САД в покое	0,20	0,33	0,25	0,44■	#	-0,32
ДАД в покое	0,22	0,26	#	0,32	0,22	#
Пороговая мощность	-0,27	-0,28	0,23	#	#	0,24
Время нагрузки	-0,32	-0,52■	0,33	-0,28	#	0,45●
Выполненная работа	-0,25	-0,44●	0,23	-0,26	0,20	0,43●
КИ, АJ-130	#	0,20	-0,72◆	0,33	-0,25	-0,22
КИ, Volume-130	0,22	0,26	-0,87◆	0,41	-0,33	-0,24

Примечания: 1) ЛП – переднезадний размер левого предсердия, КДД – конечный диастолический размер полости левого желудочка, ФВ<sub>ЛЖ</sub> – фракция выброса левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТСЛЖ – индекс относительной толщины миокарда левого желудочка в диастолу, Е/А<sub>МК</sub> – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, САД в покое – систолическое артериальное давление в покое, ДАД в покое – диастолическое артериальное давление в покое, КИ, АJ-130 – кальциевый индекс, рассчитанный по методике Агатстона, КИ, Volume-130 – кальциевый индекс, рассчитанный по методике Volume-130; 2) ● –  $p < 0,05$ , ■ –  $p < 0,01$ , ◆ –  $p < 0,001$ , # –  $p < 0,20$ .

Таким образом, в результате исследования состояния сердечно-сосудистой системы у больных ИБС, имеющих метаболический синдром, установлено следующее.

Доля лиц с нормальной геометрической моделью левого желудочка в группе больных с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом была достоверно ниже, чем в группе сравнения. В структуре ремоделирования у больных ИБС в сочетании с МС преобладала эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, отмечалось нарушение его диастолической функции.

У больных с коронарным атеросклерозом, имеющих наиболее неблагоприятное сочетание факторов риска ИБС, снижены выполнимость и информативность ВЭП в связи с низкой толерантностью к физической нагрузке, увеличением доли «неполных» проб. Несмотря на клиничко-лабораторную компенсацию нарушений углеводного обмена, в структуре «положительных» результатов преобладание безболевого депрессии сегмента ST.

Больные с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом имели высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий. При сопоставимой давности заболевания площадь коронарного кальциноза у пациентов с метаболическим синдромом была больше, чем в группе сравнения, преимущественно поражались проксимальные сегменты сосудов сердца.

При проведении корреляционного анализа установлено наличие разнонаправленных прямых связей между результатами диагностических методов исследования и клиническими характеристиками лиц, имеющих метаболический синдром. Установлено, что увеличение конечного диастолического размера полости левого желудочка, усугубление его диастолической дисфункции у пациентов с ИБС и МС сопровождается снижением информативности и выполнимости велоэргометрической пробы за счет уменьшения времени нагрузки и ухудшения ее переносимости. Выявлена сильная обратная корреляция между величиной кальциевого индекса и сократительной способностью миокарда левого желудочка. У больных ИБС при наличии МС с увеличением возраста, индекса массы тела, цифр систолического АД отмечается рост ИММЛЖ; увеличение ИМТ сопровождается расширением левых отделов сердца, ухудшением диастолической функции левого желудочка.

## **2.7. Сравнительная оценка мультиспиральной компьютерной томографии и коронароангиографического исследования**

Появление МСКТ установило новый технологический стандарт, которому, без сомнения, принадлежит будущее лучевой диагностики и практической кардиологии. Одномоментное исследование предоставляет возможности для изучения степени коронарного кальциноза и выполнения ангиографии, позволяющей определить наличие стенозов, окклюзий, аневризм и аномалий развития коронарных артерий [11, 19, 100, 116, 159]. Гипотетически возможно создание 32-спиральных систем, однако помимо огромных усилий разработчиков и экономических потерь их использование для большинства областей применения КТ выглядит избыточным. 16-Спиральные томографы дают возможность выполнить исследование коронарных артерий за 10–30 с. Сокращение этого времени не приведет к существенным сдвигам ни в диагностических возможностях прибора, ни в его пропускной способности [101, 217, 242, 243, 291]. МСКТ позволяет качественно визуализировать коронарные артерии на протяжении первых 5–6 см (проксимальная и средняя треть). Имеются отдельные сообщения об успешном применении МСКТ для оценки результатов баллонной ангиопластики и динамического наблюдения за такими пациентами [11].

Все современные системы МСКТ имеют опции синхронизации с ЭКГ и количественного подсчета коронарных кальцинов. Временного разрешения 16-спирального томографа достаточно для реконструкции интерактивных изображений сердца (трехмерный массив данных всего объема исследования с возможностью воспроизведения изображения в любую фазу сердечного цикла) и внутрисосудистой навигации [159, 201, 274]. Чувствительность и специфичность МСКТ в выявлении стенозов коронарных артерий составляет около 80–90%. Неинвазивная коронарная ангиография широко используется для уточнения состояния коро-



нарного русла у лиц с величиной КИ, выходящей за пределы возрастной нормы, дает важную дополнительную информацию о наличии и локализации рубцовых поражений миокарда, аневризм, тромбов, позволяет определить общую и локальную сократительную способность сердечной мышцы, выявить дефекты перфузии [155, 163, 176, 210].

Несмотря на то что МСКТ имеет высокую чувствительность выявления коронарного кальциноза, протяженность и местоположение кальцинатов не всегда эквивалентны локализации стеноза [148, 217, 262, 275]. В последние годы при томографических исследованиях предпринимаются попытки проведения топографического анализа поражения коронарного русла согласно ангиографической классификации сосудистых сегментов. Частота локализации кальцинатов в коронарных артериях соответствует типу распределения гемодинамически значимых стенозов и окклюзий. Согласно данным **N. Rodriguez et al.**, **66% всех окклюзивных поражений** отмечается в пределах 4 см от устья коронарных сосудов. Значимые стенозы при КАГ чаще выявляются в проксимальном (18,6%) и среднем (21,1%) сегментах передней нисходящей артерии. Кальциноз также наиболее часто обнаруживается в проксимальных сегментах правой коронарной и передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Совпадение результатов КАГ и МСКТ по локализации стенозов отмечается в 67% случаев для стенозов более 50% и в 59% случаев при гемодинамически незначимом поражении. Кальцинаты при отсутствии стенозирования по данным КАГ отмечались в 20% сегментов, причем наиболее часто они локализованы в проксимальных отделах передней нисходящей артерии, что свидетельствует о важной роли сосудистого ремоделирования в процессе развития атеросклеротической бляшки [100, 144, 176, 261].

Внутрикоронарное ультразвуковое исследование (ВКУЗИ) в настоящее время является единственным методом, позволяющим с высоким разрешением послойно визуализировать стенки коронарных артерий *in vivo*. ВКУЗИ позволяет опре-

делить тип атеросклеротической бляшки, глубину расположения кальцинатов, сектор кругового распространения, в то время как КАГ выявляет лишь кальциевые включения, занимающие более 180° поперечного сечения сосудистой стенки, при этом чувствительность коронароангиографии составляет 60%. Около половины больных, нуждающихся в эндоваскулярной реваскуляризации, имеют кальцификацию в зоне стеноза, которую планируется подвергнуть интервенционному вмешательству, и только у 20–40% из них кальцинаты выявляются при КАГ [101, 245, 257].

Исследования последних лет направлены на изучение связи коронарного кальциноза с частотой осложнений и исходами коронарной реваскуляризации. Некоторые из них продемонстрировали, что кальциевый индекс у пациентов с послеоперационными осложнениями и рестенозами в сегменте, подвергнутом ангиопластике, был достоверно выше, чем у больных, которым процедура была проведена успешно [11, 100, 245, 266, 274].

Принятие решения о проведении лечебного вмешательства, как правило, сопровождается необходимостью анализа большого количества факторов, оценкой операционного риска, на основании которых формируется окончательное заключение. По-видимому, КИ должен быть одним из тех критериев, которые необходимо учитывать при выработке стратегии лечения больных ИБС, особенно если обсуждается вопрос об использовании эндоваскулярных процедур. Ограничением применения ВКУЗИ является инвазивность метода, а также возможность визуализации небольшой части коронарной системы. Решение об его использовании должно основываться на тщательном анализе баланса риска и пользы для больного; безусловно, он неприемлем для скрининговых исследований коронарных артерий, что является существенным недостатком в свете профилактической направленности современной медицины.

Согласно результатам исследований, проведенных в российских медицинских центрах, коронарный кальциноз, опре-

деляемый при МСКТ в ангиографически нормальных сегментах коронарных артерий, высоко коррелирует с наличием атеросклеротических бляшек по данным ВКУЗИ [161, 257]. Исходя из этого, использование посегментного анализа кальцинатов при томографическом исследовании в сочетании с данными КАГ может дать полезную информацию относительно состояния атеросклеротической бляшки без дополнительного использования дорогостоящих инвазивных процедур, таких как ВКУЗИ.

Следует отметить, что, несмотря на успехи развития МСКТ, проблемы исследования сердца и коронарных артерий с ее помощью до сих пор полностью не решены. Одно из основных препятствий на пути дальнейшей экспансии КТ-ангиографии в клиническую практику – временное разрешение. Сколько бы рядов детекторов не имел механический томограф, время полного оборота трубки остается достаточно продолжительным (400–500 мс) по отношению к общей длительности сердечного цикла (600–1000 мс). Существенное сокращение данного параметра при МСКТ выглядит проблематичным из-за огромных механических перегрузок конструкции прибора. Поэтому окончательное решение может быть достигнуто либо с помощью развития систем с плоскими детекторами, либо путем внедрения в клиническую практику немеханических томографов на основе технологии ЭЛТ [117, 216, 243].

Также одним из главных недостатков МСКТ является плохая визуализация дистальных отделов коронарных артерий и мелких ветвей, что создает значительные трудности при определении типа коронарного кровообращения и дистальных стенозов. При экстрасистолии, произвольных или непроизвольных движениях пациента (сокращения диафрагмы, неспособность задерживать дыхание) возможно появление ступенчатых артефактов, которые обычно не заметны на двухмерных срезах, однако при применении трехмерной реконструкции могут приводить к ложноположительной диагностике стенозов. Крупные кальцинаты в коронарных артериях и металлические стенты не позволяют оценить состо-

яние сосудистой стенки в местах их локализации. Существующее программное обеспечение для изучения изображений коронарных артерий требует значительных затрат времени, специализированной подготовки и высокой квалификации врача лучевой диагностики [291].

С практической точки зрения МСКТ коронарных артерий показана пациентам, которым по тем или иным причинам невозможно выполнить КАГ. Другой целью может быть более тщательный отбор больных для коронароангиографии. Однако необходимо заметить, что до настоящего времени данных МСКТ недостаточно для выполнения аортокоронарного шунтирования или эндоваскулярных манипуляций, хотя дополнительная информация, предоставляемая этим методом, может быть полезна во многих случаях. Информативная значимость КТ-ангиографии коронарных шунтов практически ни у кого не вызывает сомнения. Венозные шунты имеют калибр 3–6 мм, они гораздо менее подвижны, чем коронарные артерии, и не имеют многочисленных ветвей. Используя виртуальную ангиоскопию, можно изучать устья шунтов со стороны аорты, проксимальные и дистальные анастомозы, оценивать их проходимость. Результаты сравнительного анализа КАГ и МСКТ сопоставимы при визуализации венозных шунтов, однако для оценки состояния маммарных предпочтительнее выполнение ангиографического исследования. Маммарные шунты имеют малый диаметр (2–3 мм), а также большое количество металлических скоб вдоль их хода. МСКТ позволяет выявить окклюзии, но надежная диагностика стенотических поражений внутренней грудной артерии крайне затруднительна [159, 163, 204].

Таким образом, значимость МСКТ в неинвазивной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время достаточно велика. Принимая во внимание неослабевающий научный интерес к проблеме коронарного атеросклероза и темпы технического развития, можно не сомневаться в дальнейшем росте использования этой методики в клинической практике.

## **ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Проблемы зарождаются медленно,  
но размножаются быстро.

*Владислав Гжегорчик*

### **3.1. Изменения липидного состава крови при метаболическом синдроме**

С клинической точки зрения измерение концентраций липидов, липопротеинов и аполипопротеинов позволяет проводить стратификацию риска коронарного атеросклероза на современном уровне и с высокой точностью. Рутинные методы включают определение общего холестерина, альфа-холестерола, бета-холестерола, аполипопротеинов и липопротеина- $\alpha$ , из которых первые три по исторически сложившимся причинам менее точны и показательны, однако используются гораздо чаще.

Наряду с определением традиционных факторов риска измерение концентрации аполипопротеинов показано в следующих случаях:

- мониторинг лекарственной терапии, направленной на снижение содержания липидов;
- стратификация риска ИБС при отягощенном семейном анамнезе раннего атеросклероза;
- врожденные заболевания, связанные с метаболизмом липопротеинов;
- дифференциальная диагностика нефропатий;
- мониторинг заболеваний печени;
- динамическое наблюдение за течением сахарного диабета.

В силу сказанного выше частота определения аполипопротеинов по мере развития и усовершенствования лабора-

торной диагностики атеросклеротического процесса будет расширяться, что влечет за собой необходимость восполнения теоретических пробелов в представлениях о физиологии и нарушениях липидного обмена [5, 18, 270].

Солубилизация и транспорт липидов в организме происходят путем образования липидпротеиновых агрегатов между амфифильными аполипопротеинами и гидрофобными липидами. Аполипопротеины могут взаимодействовать со специфическими рецепторами клетки и кофакторами, вовлеченными в липидный метаболизм. Они отличаются происхождением, структурой и функциями (табл. 3.1) [305].

**Таблица 3.1. Физиологические функции основных классов аполипопротеинов**

Апо-белок	Функция	Класс липопротеинов	Место синтеза
A1	Кофактор фермента лецитин-холестерин ацилтрансферазы (LCAT), структурная субъединица ЛПВП	ЛПВП	Печень, кишечник
AII	Ингибитор LCAT и липазы гепатоцитов? Структурная субъединица ЛПВП	ЛПВП	Печень
AIV	?	Хиломикроны	Кишечник
B100	Рецептор связывания, структурная субъединица ЛПНП, ЛПОНП и липопротеина-а (Лпа)	ЛПНП, ЛПОНП	Печень, кишечник
B48	Структурная субъединица хиломикронов	Хиломикроны	Кишечник
C1	Кофактор LCAT	Хиломикроны, ЛПОНП, ЛПВП	Печень
CII	Активация липопротеинлипазы (LPL), участие в липолизе ТГ	Хиломикроны, ЛПОНП, ЛПВП	Печень
CIII	Ингибитор LPL?	Хиломикроны, ЛПОНП, ЛПВП	Печень
E	Рецептор связывания, инициатор абсорбтивного эндоцитоза и катаболизма атерогенных ЛП	Хиломикроны, ЛПОНП, ЛПВП	Печень
Апо (α)	Структурный элемент плазминогена	Липопротеин-α	Печень

Ультрацентрифугированием и электрофоретическим методом выделено 5 классов липопротеинов, различающихся по физико-химическим свойствам, размерам, функции и апо-липопротеиновому составу (табл. 3.2) [102].

Таблица 3.2. Липидный и аполипопротеиновый состав липопротеинов

Хиломикроны	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Триглицеролы 90% Холестерол 1% Фосфолипиды 5% Белки 4%	Триглицеролы 65% Холестерол 15% Фосфолипиды 10% Белки 10%	Триглицеролы 5% Холестерол 50% Фосфолипиды 25% Белки 20%	Триглицеролы 5% Холестерол 25% Фосфолипиды 25% Белки 45%
<i>Плотность, г/см<sup>3</sup></i>			
< 0,960	0,960–1,006	1,020–1,063	1,064–1,210
<i>Аполипопротеины</i>			
AIV, V48, C	V100, C, E	V100	AI, AII, C, E
<i>Электрофоретическая подвижность</i>			
Нет	Пре-β	β	α

Разделение ультрацентрифугированием позволяет выделить хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности, липопротеины низкой плотности и липопротеины высокой плотности. Электрофоретически различают липопротеины, остающиеся на месте старта (хиломикроны), и липопротеины, мигрирующие в β- (β-липидопротеины), пре-β- (пре-β-липидопротеины) и α- (α-липидопротеины) электрофоретические зоны [77, 102, 109].

Фракции, выделяемые электрофоретически и разделяемые по плотности, соотносятся друг с другом, как показано на рис. 3.1 [221].

Липопротеины, содержащие аполипидопротеин V100, как известно, являются атерогенными (ЛПНП, ЛПОНП и ЛП-α). Однако среди них лишь липидопротеин-α на сегодняшний день рассматривается в качестве независимого фактора риска ИБС.

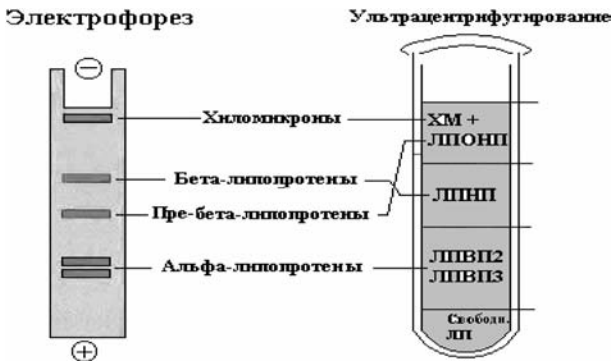


Рис. 3.1. Характеристика липопротеинов при электрофорезе и ультрацентрифугировании

Из-за особенностей структуры ЛП-α не может быть отнесен ни к одному из описанных выше классов. По плотности (1,050–1,100 г/мл) он имеет сходство с ЛП-NP, но электрофоретически обнаруживается во фракции пре-β-липопротеинов, соответствующей липопротеинам очень низкой плотности. Хотя он наиболее похож на липопротеины низкой плотности, его концентрация в плазме и метаболическая судьба отличаются. Физиологическая функция ЛП-α остается неясной. Существует гипотеза, согласно которой аполипопротеин-α может связывать фибрин, способствуя заживлению ран при воспалительных процессах. Это объясняет его активное участие в процессе образования фиброзных бляшек при атеросклеротических повреждениях. Благодаря генетической связи и конкурентному взаимодействию между липопротеином-α и плазминогеном возможно его негативное воздействие на процессы фибринолиза [280, 305].

Нарушения в биосинтезе, воспроизведении и секреции липопротеинов, аминокислотной структуре апо-белков, дефицит ферментов либо дефекты клеточных рецепторов обычно приводят к дислипидопропротеинемиям, выражающимся в изменении состава липопротеинов. Данные изменения являются генетически предопределенными (первичные дислипидопропротеинемии) или синдромальными, развивающимися вследствие



эндокринной патологии, заболеваний поджелудочной железы, печени, почек. Вторичные дислиппротеинемии также могут быть результатом недостаточного или неправильного питания, лечения лекарствами и гормонами (табл. 3.3) [152].

*Таблица 3.3. Уровни липидов при вторичных дислиппротеинемиях*

Причина вторичной дислиппротеинемии	Уровень холестерина	Уровень триглицеролов	Тип ВОЗ
Гипертериоз	++	—	IIa
Сахарный диабет	+ (изменчивый)	+	IV, IIb
Подагра	—	+	IV
Ожирение	—	+	IV
Нефротический синдром	++	++	IIb
Хроническая почечная недостаточность	+ (изменчивый)	+	IV, IIb
Обструктивное заболевание печени	++	—	**
Алкоголь	+ (ЛПВП)	++	IV, V
Тиазидные диуретики*	+	+	IIb

**П р и м е ч а н и е.** \* – другие лекарства также могут приводить к развитию медикаментозной дислиппротеинемии либо усугублять исходные нарушения липидного обмена; \*\* – дислиппротеинемия вследствие аномального липопротеина X (комплекс галловых липидов и аполипопротеинов).

Уровень продуктов свободнорадикальных реакций в циркулирующей крови и модифицированных липопротеинов при метаболическом синдроме значительно коррелирует со степенью прогрессирования атеросклеротического процесса и риском развития инфаркта миокарда [103]. При оксидативном стрессе утрачиваются антиатерогенные защитные свойства оксида азота (NO), присоединяются дополнительные патологические механизмы повреждения эндотелия. Происходит усиление адгезии лейкоцитов к внутренней оболочке, агрегации тромбоцитов, увеличивается пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Окисленные липиды

также потенцируют снижение активности эндогенного NO, стимулируют секрецию вазоконстрикторов (эндотелина I, тромбоспандина B<sub>2</sub>), которые не только инициируют развитие вазоспазма, но и являются индукторами апоптоза эндотелиоцитов, усиливают пролиферативные процессы, замыкая один из множества «порочных кругов», формирующихся на фоне метаболического синдрома [2, 37, 71, 299].

### **3.1.1. Методы исследования липидного спектра крови**

Для исследования липидного обмена энзиматическим колориметрическим методом использовали полуавтоматический биохимический анализатор ФП-901 фирмы «Labsystems» (Финляндия) и диагностические ферментные наборы «Liquick CHOL-60», «Liquick TG-60», «HDL cholesterol» фирмы «Cormay P. Z.», «АроА», «АроВ» фирмы «Dialab». Определялось содержание ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП. Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятой из кубитальной вены после 12-часового голодания.

Принцип определения ОХ заключался в каталитическом действии ферментов холестеролэстеразы и холестеролоксидазы на эфиры холестерина с образованием в реакции гидролиза свободного холестерина, который в свою очередь окислялся с высвобождением перекиси водорода. Образующаяся перекись под действием пероксидазы вступала в реакцию взаимодействия с хромогенным субстратом. Интенсивность окраски, определяемая фотометрически, была пропорциональна концентрации общего холестерина в сыворотке крови. Линейная область определения ОХ ферментативным методом составляла до 20 ммоль/л.

Для определения концентрации ЛПВП использовалась методика, основанная на осаждении хиломикрон, ЛПНП и ЛПОНП при добавлении к исследуемому образцу фосфорно-вольфрамовой кислоты и ионизированного магния. После центрифугирования в супернатанте оставались толь-

ко ЛПВП, концентрация которых определялась ферментативным методом с использованием программы «CORMAY HDL». Чувствительность метода – 4 мг/дл (0,10 ммоль/л). Расчет концентрации ЛПВП проводили по формуле

$$\text{ЛПВП} = \frac{A(\text{ОИ})}{A(\text{ОС}) \times 1,1 \times \text{концентрация стандарта}}, \quad (3.1)$$

где  $A(\text{ОИ})$  и  $A(\text{ОС})$  – коэффициент поглощения соответственно исследуемых и стандартных образцов.

Индекс атерогенности (ИА) вычисляли по уравнению

$$\text{ИА} = \frac{(\text{ОХ} - \text{ЛПВП})}{\text{ЛПВП}}, \quad (3.2)$$

где ОХ – общий холестерол; ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности.

Уровень триглицеролов в сыворотке крови обследуемых пациентов также измеряли колориметрическим энзиматическим методом, при котором ТГ подвергались ферментативному гидролизу липазой до глицерина и свободных жирных кислот с последующим определением концентрации глицерина в исследуемых образцах.

Содержание ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald

$$\text{ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХ} - \text{ЛПВП} - \frac{\text{ТГ}}{2,2}, \quad (3.3)$$

где ЛПНП – холестерол липопротеинов низкой плотности; ОХ – общий холестерол; ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицеролы сыворотки крови.

Показатель ЛПОНП также определяли расчетным путем:

$$\text{ЛПОНП (ммоль/л)} = \frac{\text{ТГ}}{2,2}. \quad (3.4)$$

Здесь ЛПОНП – холестерол липопротеинов очень низкой плотности.

Аполипопротеины  $A_1$  и В находили иммунологическим методом, при котором специфическая антисыворотка к со-

ответствующему аполипопротеину связывала его антиген с образованием осадка на агарозном и полиакриламидном гелях. Помимо того что аполипопротеины являются лучшими маркерами атеросклероза, чем различные липиды и липопротеины, есть и чисто технические причины возрастания важности определения апо- $A_1$  и апо-В в сыворотке крови по сравнению с холестерином ЛПВП (альфа-холестеролом) и холестерином ЛПНП (бета-холестеролом):

- определение аполипопротеинов – более точный метод по сравнению с методиками, связанными с преципитацией;
- исследование на аполипопротеины менее подвержено влиянию различных компонентов плазмы, таких как билирубин или гемоглобин;
- апо-белки менее подвержены окислительной и липолитической деградации, поэтому пробы могут сохраняться дольше;
- аполипопротеины определяются как составная часть агрегатов липопротеинов, поэтому результаты тестов не зависят от состава липопротеинов;
- определение аполипопротеинов полностью автоматизировано, что приводит к возрастанию скорости вычисления, сокращению ручного труда и снижению ошибок [167, 280, 283, 305].

Референсные значения ОХ для здоровых лиц составляли 3,6–5,2 ммоль/л, ТГ – 0,4–1,54 ммоль/л для мужчин, 0,45–1,69 ммоль/л для женщин, холестерина ЛПНП – 2,32–3,5 ммоль/л, ЛПОНП – 0,3–0,45 ммоль/л, ЛПВП – 0,9–1,8 ммоль/л для мужчин, 1,16–2,1 ммоль/л для женщин, ИА – 2–3, отношения Апо-В/Апо- $A_1$  – менее 0,9. Для двух наиболее известных аполипопротеинов  $A_1$  и В в популяции были обнаружены диапазоны, приведенные в табл. 3.4 [167].

Для оценки нарушений липидного обмена помимо сравнительного анализа абсолютных показателей в группах исследования использовалась классификация гиперлипидопротеинемий ВОЗ, предложенная Фридриксоном («Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias» Bull WHO № 43) (рис. 3.2).

Таблица 3.4. Области нормальных значений для аполипопротеинов А<sub>1</sub>, В

Показатель	Референсная область, г/л	
	для здоровых лиц	для лиц с ССЗ
А полипопротеин А <sub>1</sub>	Женщины – 1,15–2,20	Женщины – 1,07–2,05
	Мужчины – 1,50–1,90	Мужчины – 1,07–1,77
Аполипопротеин В	Женщины – 0,60–1,50	Женщины – 0,50–1,40
	Мужчины – 0,70–1,60	Мужчины – 0,60–1,30

Система Фридриксона-ВОЗ устанавливает связь определенных гиперлиппротеинемий с типичными шаблонами липопротеинов, названных фенотипы I–V. Эта классификация не указывает, произошло нарушение из-за первичной или вторичной гиперлиппротеинемии (рис. 3.2)

При сравнительном анализе абсолютных показателей липидного профиля у больных ИБС, включенных в исследование, использовались критерии Национального института здоровья США (см. табл. 1.14).


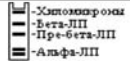


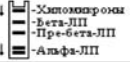

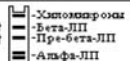

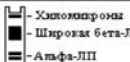

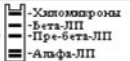

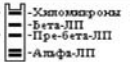



Классификация ВОЗ	Холестерин, г/л	Триглицериды, г/л	Вид сыворотки натощак	Электрофорез
Норма	<2,2	<1,5	Прозрачная 	
Тип I	<2,6	>10	Молочная  Прозрачная 	
Тип IIa	>3,0	<1,5	Прозрачная 	
Тип IIb	>3,0	1,5–3,0	Прозрачная или мутная 	
Тип III	3,5–5,0	3,5–5,0	Мутная 	
Тип IV	<2,6	2,0–10	Мутная или молочная 	
Тип V	>3,0	>10	Молочная  Мутная 	

Рис. 3.2. Классификация гиперлиппротеинемий ВОЗ

### 3.1.2. Показатели липидограммы у лиц с метаболическим синдромом

При анализе показателей липидограммы у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом выявлено повышение индекса атерогенности, среднего уровня ТГ, ЛПОНП и аполипопротеина-В по сравнению с пациентами ИБС, не имеющими метаболического синдрома. Значения сывороточной концентрации ОХ и ЛПНП у больных ИБС были выше оптимальных показателей, однако межгрупповые различия оказались недостоверными. Средний уровень ЛПВП, аполипопротеина А<sub>1</sub>, отношения апо-А<sub>1</sub>/ апо-В был снижен у лиц с метаболическим синдромом по сравнению с оптимальными показателями (см. табл. 1.13, 3.4) и значениями в группе ИБС (табл. 3.5).

Выявлено достоверное увеличение распространенности гиперлипидемии и дислипидемии в основной группе исследования. Наиболее частым вариантом нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме было сочетание гипертриглицеролемии, низкого уровня ЛПВП и повышения фракции ЛПНП (табл. 3.6).

Таблица 3.5. Показатели липидного спектра крови у больных ИБС

Показатель ( $M \pm m$ )	Группа исследования	
	ИБС+МС ( $n = 54$ )	ИБС ( $n = 52$ )
Общий холестерол, ммоль/л	6,49 ± 1,93	6,38 ± 2,04
Триглицеролы, ммоль/л	3,89 ± 0,67*	1,52 ± 0,49
ЛПОНП, ммоль/л	0,96 ± 0,03■	0,34 ± 0,02
ЛПНП, ммоль/л	5,61 ± 1,72	4,50 ± 1,05
ЛПВП, ммоль/л	0,67 ± 0,09•	2,26 ± 0,54
Индекс атерогенности	5,34 ± 1,23*	2,68 ± 0,21
Аполипопротеин А <sub>1</sub> , г/л	0,95 ± 0,04■	1,97 ± 0,12
Аполипопротеин В, г/л	2,87 ± 0,15■	1,42 ± 0,27
Апо-А <sub>1</sub> /апо-В	0,53 ± 0,02*	1,95 ± 0,71

Примечание. \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , • – при  $p < 0,01$ , ■ – при  $p < 0,001$ .

**Таблица 3.6. Доля лиц с нарушением липидного обмена среди пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение коронарных артерий**

Признак ( $P \pm m$ )	Группа ИБС+МС ( $n = 54$ )		Группа ИБС ( $n = 52$ )	
	абсолютная величина	на 100 обследованных	абсолютная величина	на 100 обследованных
ТГ > 1,7 ммоль/л	38	70,37 ± 6,21*	25	48,07 ± 6,93
ЛПНП > 2,6 ммоль/л	39	72,23 ± 6,09	37	71,15 ± 6,28
ОХ > 5,0 ммоль/л	35	64,81 ± 6,49	42	80,76 ± 5,47
Апо-А <sub>1</sub> < 1,07 г/л	47	87,04 ± 4,57■	26	50,0 ± 6,93
ЛПВП < 1,0 ммоль/л (муж.), < 1,3 ммоль/л (жен.)	40	74,07 ± 5,96•	21	40,38 ± 6,80
Апо-В > 1,3 г/л (муж.), > 1,4 г/л (жен.)	45	83,34 ± 5,07	40	76,92 ± 5,84

Примечание. \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , • – при  $p < 0,01$ , ■ – при  $p < 0,001$ .

При структурной оценке нарушений липидного обмена по системе Фридриксона-ВОЗ (см. рис. 3.2) у больных ИБС с метаболическим синдромом чаще встречались IIb и IV типы дислипидемии, у пациентов группы сравнения – тип IIa (рис. 3.3, см. цветную вклейку).

Таким образом, выявлено достоверное увеличение распространенности гиперлипидемии и дислипидемии (IIb и IV типы) у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом. У таких больных установлено повышение индекса атерогенности, среднего уровня ТГ, ЛПОНП и аполипопротеина В, уменьшение средних значений сывороточной концентрации ЛПВП, аполипопротеина А<sub>1</sub>, отношения апо-А<sub>1</sub>/апо-В по сравнению с оптимальными показателями и значениями в группе ИБС.

## **3.2. С-реактивный белок при метаболическом синдроме, ассоциированном с ишемической болезнью сердца**

### **3.2.1. Определение концентрации С-реактивного белка**

Сывороточный уровень С-реактивного белка определяли методом иммунотурбодиметрии с использованием наборов СРБ Uhs (Universal high sensitivity), «Dialab». Метод основан на реакции иммунного взаимодействия моноклональных мышинных антител с С-реактивным протеином в исследуемых образцах. Концентрацию СРБ определяли по калибровочной кривой. Референсные значения для взрослых – менее 5 мг/л, чувствительность метода – 0,05 мг/л. Для прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений использовались рекомендации, представленные Р. М. Ridker в 2000 г. (см. табл. 1.9) [231].

Помимо уровня С-реактивного протеина среди других маркеров острой фазы воспаления в работе определялась концентрация фибриногена. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов молодого и среднего возраста оценивался как высокий при сывороточном содержании фибриногена в интервале 3,0–4,5 г/л [95, 104].

При обследовании пациентов с ишемической болезнью сердца была изучена сывороточная концентрация СРБ как маркера, позволяющего оценивать риск развития и прогрессирования атеросклероза [114, 223, 231]. Абсолютные значения средних показателей в группах наблюдения колебались в пределах 1,5–18,4 мг/л, что соответствовало различной градации степени риска сердечно-сосудистых осложнений.



### 3.2.2. Результаты определения концентрации С-реактивного белка у лиц с метаболическим синдромом

Полученные данные отражают достоверное повышение уровня С-реактивного протеина в основной группе ( $n = 50$ ) по сравнению с пациентами из группы ИБС без метаболического синдрома ( $n = 45$ ) –  $9,58 \pm 2,14$  и  $3,24 \pm 0,57$  мг/л,  $p < 0,05$  (рис. 3.4).

Доля лиц, имеющих неблагоприятный прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений (см. табл. 1.9), была достоверно выше в группе больных ИБС с метаболическим синдромом (табл. 3.7).

Таким образом, полученные данные отражают достоверное повышение уровня С-реактивного протеина у больных ИБС с метаболическим синдромом по сравнению с пациентами из группы ИБС. Доля лиц, имеющих неблагоприятный прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений (см. табл. 1.9), была достоверно выше среди больных с метаболическим синдромом. Повышение уровня СРБ при сопоставлении с пациентами из группы сравнения увеличивает риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной коронарной смерти у больных ИБС с метаболическим синдромом.

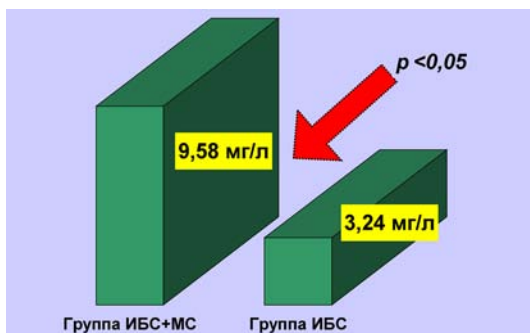


Рис. 3.4. Показатели сыывороточной концентрации С-реактивного белка у больных ИБС

**Таблица 3.7. Структурная градация риска сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от сывороточной концентрации С-реактивного белка у больных ИБС**

Признак ( $P \pm m$ )	Группа ИБС+МС ( $n = 50$ )		Группа ИБС ( $n = 45$ )	
	абсолютная величина	на 100 обследованных	абсолютная величина	на 100 обследованных
Низкий риск (1,2–1,9 мг/л)	9	18,0 ± 5,43*	19	42,2 ± 7,36
Умеренный риск (2,0–3,9 мг/л)	14	28,0 ± 6,35	21	46,7 ± 7,43
Высокий риск (> 4 мг/л)	27	54,0 ± 7,05***	5	11,1 ± 4,68

Примечание. \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ .

### **3.3. Состояние некоторых гормональных систем у лиц с метаболическим синдромом**

Эволюционно обусловленное селективное преимущество лиц, обладающих способностью отвечать гиперинсулиновой реакцией на пищевые раздражители, связано с морфологическими особенностями промоторной зоны гена инсулина на 11-й хромосоме. В настоящее время установлено, что склонность к гиперинсулинемии определяется структурными изменениями в гипервариабельной области 5'-фланкирующей зоны; именно ее промоторной части приписывают ключевую роль в регуляции экспрессии гена инсулина и его синтетической активности [7, 15, 189].

Развитие инсулинорезистентности у лиц с метаболическим синдромом приводит к ухудшению утилизации глюкозы, повышению ее содержания в крови, что оказывает стимулирующее действие на  $\beta$ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы и приводит к развитию адаптивной гиперинсулинемии. Именно развитие хронического избытка инсулина в крови большинство исследователей считают пусковой кнопкой для возникновения комплекса обменных нарушений, входящих в понятие «метаболический синдром» [93, 110, 211]. Показано, что помимо прямого влияния на то-

нус гладкомышечных клеток и активность  $\beta$ -адренорецепторов сосудистой стенки избыток инсулина (способствуя повышению активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, усилению реабсорбции воды и натрия в почках) принимает непосредственное участие в развитии АГ [6, 84, 212]. Окончательно механизмы возникновения симпатикотонии, обусловленной инсулинорезистентностью, не ясны. Предполагается, что инсулин стимулирует захват глюкозы нейронами вентромедиальных ядер гипоталамуса, что изменяет их функциональное состояние и уменьшает тормозное влияние на активные центры симпатической нервной системы в стволе мозга. Кроме того, инсулин тормозит освобождение и усиливает захват норадреналина нервными окончаниями. Некоторые исследователи не исключают, что повышенный ответ симпатической нервной системы на стимуляцию инсулином может быть генетически детерминирован [18, 87, 113].

Определенное значение в развитии АГ имеет стимулирующее влияние инсулина на синтез коллагена, процессы гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки. Установлено, что толщина комплекса интима-медиа сонной артерии и количество циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов у больных метаболическим синдромом тесно коррелируют с повышением уровня инсулина и атерогенных фракций липопротеинов [28, 50, 75, 94, 256]. Не менее важным с клинической точки зрения является фактор увеличения содержания в крови свободных (неэстерифицированных) жирных кислот, способствующий развитию дислипидемии у инсулинорезистентных больных. Известно, что СЖК стимулируют освобождение инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, уменьшают его печеночный клиренс, а также ухудшают периферическую чувствительность к инсулину, что в конечном итоге способствует прогрессированию гиперинсулинемии. Кроме того, в многочисленных исследованиях показана способность СЖК ингибировать связывание

инсулина с инсулиновыми рецепторами, нарушать передачу сигнала от рецепторов в клетки, уменьшать утилизацию глюкозы инсулинзависимыми тканями [16, 33, 79].

Установлено, что при МС развивается гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, усиливается выброс кортиколиберина, повышается секреция кортизола, катехоламинов, тестостерона и андростендиона у женщин, нарушается механизм обратной связи. Отмечено повышение тиреотропной функции гипофиза, направленное на усиление липолиза и торможение липогенеза [1, 35, 64, 88, 89, 118].

Таким образом, изменения гормонального статуса при МС способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, что делает актуальным и значимым необходимость его дальнейшего изучения и своевременной коррекции.

### 3.3.1. Гормональные исследования

Для определения гормональных показателей использовали сыворотку крови, взятой утром из локтевой вены между 8 и 9 ч после 12-часового голодания. Забор проб проводился одноразовыми иглами в обычную сухую пробирку объемом 10 мл. Для отделения сыворотки от форменных элементов кровь после образования сгустка центрифугировалась при 1000 об/мин в течение 10 мин. Полученная сыворотка немедленно распределялась в одноразовые пластиковые пробирки типа erpendorf (1,5 мл) в количестве 5–6 штук. Для замораживания и хранения пробы помещали в криостат, поддерживающий постоянную температуру  $-60^{\circ}\text{C}$ . Использование эппендорфов с объемом сыворотки на одно исследование защищало пробы от многократных размораживаний и гарантировало достоверность полученных результатов.

Изучение гормонального статуса обследуемых лиц включало определение *in vitro* методом радиоиммунологического конкурентного анализа сывороточной концентрации ин-

сулина, кортизола и гормонов щитовидной железы: тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина ( $T_4$ ) и трийодтиронина ( $T_3$ ).

В основе радиоиммунологического метода лежит принцип, основанный на конкурентном связывании искомым стабильных и аналогичных им меченных радионуклидом веществ со специфическими связывающими антителами. В связи с тем что меченый антиген добавляют в определенном количестве, можно определить часть вещества, которая связалась с антителами, и часть, оставшуюся несвязанной в результате конкуренции с выявляемым немеченым антигеном. Исследование проводят в несколько этапов: смешивают биологический материал с реагентами, инкубируют смесь в течение нескольких часов, разделяют свободное и связанное радиоактивное вещество, осуществляют радиометрию проб, рассчитывают результаты. Концентрация исследуемого гормонального показателя определяется по калибровочной кривой. Чем больше сывороточная концентрация исследуемого гормона, тем меньше антител взаимодействует с меченым стандартом.

В работе использовались наборы реактивов РИА- $T_4$ -СТ (чувствительность 0,2 нмоль/л), РИА- $T_3$ -СТ (чувствительность 0,08 нмоль/л), рио-ИНС-ПГ- $I^{125}$  (чувствительность 19,2 пмоль/л), СТЕРОН-К- $I^{125}$ -М (чувствительность 0,5 нмоль/л) производства Республики Беларусь.

Для определения сывороточной концентрации ТТГ применялся иммунорадиометрический анализ с использованием моноклональных антител, специфичных к двум различным эпитопам молекулы тиреотропного гормона. Исследуемые образцы инкубировали в пробирках с иммобилизованным первым моноклональным антителом в присутствии второго моноклонального антитела, меченого  $I^{125}$ . После инкубации в реакционной камере и удаления содержимого пробирок измеряли связанную активность  $I^{125}$  на гамма-счетчике (**Gamma 5500 counting system, Beckman**). Концентрацию ТТГ, прямо пропорциональную скорости счета, опреде-

ляли по калибровочной кривой. Использовали набор ИРМА-ТТГ-СТ (Республика Беларусь) чувствительностью 0,02 мМЕ/л.

За норму для здоровых лиц 18–55 лет принимали нормативные показатели фирмы-изготовителя: инсулин – 19,2–160 пмоль/л (25 мкМЕ/мл); кортизол – 260–720 нмоль/л; трийодтиронин ( $T_3$ ) – 1,2–2,8 нмоль/л; тироксин ( $T_4$ ) – 60–160 нмоль/л; тиреотропный гормон (ТТГ) – эутиреоз 0,17–4,05 мМЕ/л, гипертиреоз < 0,15 мМЕ/л, гипотиреоз > 5 мМЕ/л.

### 3.3.2. Состояние глюкокортикоидной функции надпочечников

Средние величины сывороточного уровня кортизола находились в пределах колебаний нормативных показателей и не различались в группах исследования. Однако значения, превышающие норму, чаще встречались у пациентов с метаболическим синдромом (табл. 3.8).

Полученные результаты, с одной стороны, позволяют исключить синдромальный генез абдоминального ожирения у больных ИБС, включенных в исследование. С другой стороны, наблюдаемые изменения, вероятно, указывают на патогенетическую взаимосвязь глюкокортикоидной функции надпочечников с метаболическим стрессом в организме.

Таблица 3.8. Содержание кортизола в сыворотке крови обследованных пациентов и здоровых лиц

Показатель ( $M \pm m$ )	Группа ИБС+МС ( $n = 48$ )		Группа ИБС ( $n = 42$ )		Группа контроля ( $n = 30$ )	
Кортизол, нмоль/л	519,38 ± 25,47		471,63 ± 29,14		478,53 ± 34,18	
Признак ( $P \pm m$ )	Абсолютная величина	На 100 обследованных	Абсолютная величина	На 100 обследованных	Абсолютная величина	На 100 обследованных
Кортизол > 720 нмоль/л	7	14,58±5,09*	1	2,38±2,35	0	0–10

П р и м е ч а н и е. \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ .

### 3.3.3. Метаболизм гипофизарно-тиреоидных гормонов

При оценке уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной системы в обследованных группах средние значения всех изученных показателей у пациентов с ИБС находились в пределах нормативных значений и достоверно не различались между собой (табл. 3.9).

Таблица 3.9. Содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной системы в сыворотке крови обследованных пациентов и здоровых лиц

Группа исследования	Показатель ( $M \pm m$ )		
	$T_3^{\S}$ , нмоль/л	$T_4^{\S}$ , нмоль/л	ТТГ <sup>§</sup> , мМЕ/л
Контрольная ( $n = 30$ )	$1,79 \pm 0,08$	$99,28 \pm 4,72$	$2,91 \pm 0,15$
ИБС+МС ( $n = 48$ )	$1,58 \pm 0,27$	$87,80 \pm 8,47$	$3,84 \pm 0,31$
ИБС ( $n = 42$ )	$1,63 \pm 0,12$	$90,32 \pm 3,62$	$2,83 \pm 0,45$

Примечание. <sup>§</sup> – достоверные различия не установлены.

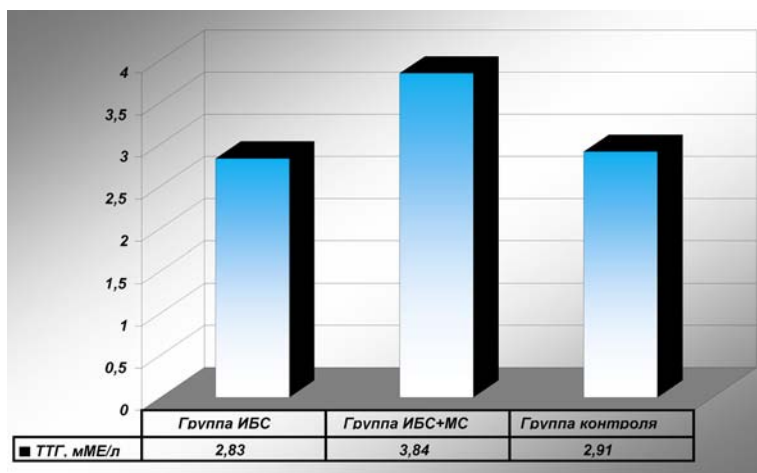


Рис. 3.5. Сывороточная концентрация ТТГ у больных ИБС и лиц контрольной группы

В тиреоидном гормональном спектре у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом не выявлено существенных изменений, однако имеется тенденция к повышению уровня ТТГ (рис. 3.5).

Увеличение содержания тиреотропного гормона выше 5 мМЕ/л выявлено у 4 (8,3%) пациентов с МС. В группе сравнения и у здоровых лиц отклонений от нормальных значений ТТГ не установлено.

Прямая зависимость между уровнем тиреотропного гормона и атерогенных липопротеинов позволяет высказать предположение о влиянии повышения сывороточной концентрации ТТГ при метаболическом синдроме на агрессивное течение и прогрессирование коронарного атеросклероза.

### **3.4. Результаты исследования углеводного обмена**

#### **3.4.1. Определение концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина**

Глюкоза крови определялась высокоспецифичным гексокиназным методом с использованием коммерческих наборов GLUCOSE «E-D», Витал Диагностик (Россия). Принцип метода заключался в постановке химической реакции, при которой гексокиназа катализирует фосфорилирование глюкозы аденозинтрифосфатом. Образующийся глюкозо-6-фосфат при участии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы окислялся до глюконат-6-фосфата с одновременным восстановлением соединений аденозина. Скорость восстановления была пропорциональна количеству содержанию глюкозы в пробах биологической жидкости (сыворотке, плазме, цельной крови). Уровень гликемии оценивали по критериями ВОЗ, 1999 г. (см. табл. 2.13).

Для исследования на гликогемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) забор крови производили в вакуумные пробирки с K<sub>3</sub>ЭДТА. HbA<sub>1c</sub> определяли на автоматическом анализаторе DiasSTAT (Bio-Rad, США) с использованием коммерческих наборов «Glycohe-



моглобин HbA-test» фирмы «Human» методом конкурентного иммуноферментного анализа. Гликированный гемоглобин в исследуемом образце плазмы вступал в реакцию агглютинации с реагентом 2-REAGENT HbA1c, закрепленным на фиксированных в латексной лунке стандартных антителах, с последующим определением концентрации HbA1c по калибровочной кривой. Чувствительность метода – 0,3 г/дл. Расчет процентного содержания гликогемоглобина проводился по формуле

$$\text{HbA1c} = \frac{\text{HbA1c}}{\text{Hb}} \text{ г/дл} \cdot 100\%, \quad (3.5)$$

где HbA1c – гликированный гемоглобин; Hb – общий гемоглобин.

Референсные значения HbA1c представлены в табл. 3.10.

*Таблица 3.10. Референсные значения уровня гликированного гемоглобина*

Отсутствие нарушений углеводного обмена	4–6% HbA1c
Компенсированный сахарный диабет	6–8% HbA1c
Декомпенсированный сахарный диабет	> 20% HbA1c

### **3.4.2. Нагрузочный тест толерантности к глюкозе**

Хотя пероральный глюкозотолерантный тест не позволяет произвести оценку инсулинорезистентности, а лишь определяет наличие и степень выраженности гипергликемии, с клинической точки зрения ее определение представляется не менее важным.

Методика проведения теста соответствовала алгоритму, представленному экспертами ВОЗ: концентрацию глюкозы измеряли утром натощак и через 2 ч после приема 75 г сухой глюкозы, растворенной в 250 мл воды. Время теста отсчитывали с момента, когда больной начинал пить раствор глю-

козы. В течение 8–14 ч накануне ПГТТ рекомендовали голодать, избегать физической нагрузки, отказаться от курения и приема медикаментов. Результаты нагрузочного теста оценивали по критериям, предложенным ВОЗ (1999).

### 3.4.3. Оценка инсулинорезистентности

Методы оценки действия инсулина *in vivo* разделяют на прямые и непрямые. Прямые (экзогенные) определяют влияние инфузии инсулина на метаболизм глюкозы. К ним относят инсулиновый тест толерантности (ИТТ), инсулиновый супрессивный тест (ИСТ) и эугликемический гиперинсулинемический клэмп (ЭГК) [45].

Инсулиновый тест толерантности заключается в болюсном внутривенном введении инсулина из расчета 0,1 Ед на 1 кг массы тела с последующим вычислением показателя чувствительности к инсулину. Метод ИТТ прост в выполнении, экономичен, однако не позволяет дать количественную оценку ИР и определить, какие ткани участвуют в нарушении действия инсулина. В ходе теста возможно развитие инсулининдуцированной гипогликемии, что ограничивает его применение.

ИСТ представляет собой методику, при которой пациенту с постоянной скоростью вводят глюкозу одновременно с инфузией адреналина со скоростью 6 мг/мин (для подавления ответа  $\beta$ -клеток на гипергликемию) и пропранолола в дозе 80 мг/мин (для подавления способности адреналина стимулировать продукцию эндогенной глюкозы). Концентрация глюкозы в крови постепенно повышается до достижения стабилизации на уровне равновесного состояния, который определяется чувствительностью к инсулину. Большой уровень глюкозы плазмы достигается при более низкой чувствительности к инсулину. Этот метод в настоящее время практически не используется в связи с возможностью нарушения сердечного ритма под действием адреналина.

ЭГК (клэмп-тест) используется для определения ИР с конца 1970-х годов. Сущность метода заключается в остром повышении концентрации инсулина в крови до 100 МЕ/л путем инфузии инсулина со скоростью 1 МЕ/мин на 1 кг массы тела и одновременном внутривенном введении глюкозы для поддержания эугликемии (около 5,5 ммоль/л). Для расчета количества вводимой глюкозы необходимо быстрое и многократное определение ее уровня в артериальной крови. При достижении устойчивой эугликемии количество вводимой глюкозы будет соответствовать скорости ее захвата тканями. Для оценки ИР используются критерии, предложенные европейской группой ученых [46, 229].

Клэмп-тест – самый надежный и точный метод диагностики, позволяющий не только количественно оценить ИР, но и определить, что лежит в основе пониженной чувствительности к инсулину: нарушение способности инсулина подавлять синтез глюкозы в печени или стимулировать ее захват периферическими тканями. Однако, несмотря на наличие четких критериев интерпретации, ЭГК достаточно редко применяется для исследовательских целей и практически не используется в клинической практике. Метод трудоемок, требует наличия дополнительного технического оснащения и специально обученного персонала.

Непрямые методы (эндогенные) оценивают действие эндогенного инсулина. К ним относится пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), внутривенный глюкозо-толерантный тест (ВГТТ), постоянная инфузия глюкозы с модельной оценкой (ПИГМО).

ПГТТ широко используется в клинической практике как скрининговый метод, что обусловлено его простотой, неинвазивностью, физиологичностью и экономичностью. Хотя методика теста не позволяет провести оценку ИР, а лишь определяет наличие и степень выраженности гипергликемии, с клинической точки зрения определение последней представляется не менее важным, чем собственно инсулинорезистентности. Взаимосвязь между уровнем гликемии

и риском сердечно-сосудистых заболеваний доказана многочисленными международными исследованиями (см. табл. 1.5).

ВГТТ – динамический тест, позволяющий воспроизвести нормальную физиологическую модель действия инсулина. В отличие от ЭГК он позволяет оценить обе фазы секреции инсулина, в том числе глюкозозависимый механизм выделения. К недостаткам метода относится сложность его выполнения: два постоянных внутривенных доступа, многократный забор крови (до 15 раз) в течение длительного времени (около 3 ч).

ПИГМО – метод, при использовании которого определяют равновесную концентрацию глюкозы и инсулина после часовой внутривенной инфузии глюкозы со скоростью 5 мг/мин на 1 кг идеальной массы тела. Однако интерпретация результатов остается спорной и неоднозначной, когда ответ инсулина недостаточен для стимуляции утилизации глюкозы периферическими тканями. В связи со сложностями оценки результатов ПИГМО и невозможностью количественного определения степени ИР этот метод диагностики не получил широкого распространения ни в клинических, ни в исследовательских целях.

Ранняя диагностика МС является одним из методов первичной профилактики ССЗ и СД 2-го типа, что определяет актуальность и необходимость широкого внедрения в рутинную клиническую практику методов оценки инсулинорезистентности. Из всех методов определения действия инсулина *in vivo* ПГТТ наиболее приемлем ввиду простоты, экономичности и четкой корреляции результатов с данными ЭГК [122]. Для выявления и оценки ИР в эпидемиологических и перекрестных исследованиях с большим количеством наблюдений представляется целесообразным использовать косвенные показатели: уровень базальной инсулинемии (концентрация инсулина в плазме крови утром натощак более 12,5 мкЕД/мл и через 2 ч после нагрузки глюкозой более 28,5 мкЕД/мл свидетельствует о наличии гиперинсулинемии), расчетные гликемические индексы (Caro, HOMA-IR,

Belfiore, FIRI, QUICKI), имеющие высокую степень корреляции с «золотым стандартом» – эугликемическим гиперинсулинемическим клэмпом [49, 142, 215, 259].

Исходя из показателей базальной гликемии и инсулинемии, для всех больных ИБС и контрольной группы были определены следующие гликемические индексы:

1) индекс Саго – отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкМЕ/мл); в норме превышает 0,33;

2) индекс HOMA-IR (homeostasis model assessment) – инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5; в норме не превышает 2,77; степень корреляции с ЭГК –  $r = -0,820, p < 0,001$  [142, 215];

3) индекс Belfiore –  $2/(\text{уровень глюкозы натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)}) + 1$ ; степень корреляции с ЭГК –  $r = 0,540, p < 0,001$  [153, 259];

4) FIRI (fasting insulin resistance index) – индекс инсулинорезистентности –  $\text{уровень глюкозы натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} / 25$ ;

5) QUICKI (quantitative insulin-sensitivity check index) – количественный индекс чувствительности к инсулину –  $1/(\log \text{уровень глюкозы натощак (ммоль/л)} + \log \text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)})$ . Степень корреляции с ЭГК –  $r = 0,780, p < 0,001$  [259].

#### 3.4.4. Результаты исследования углеводного обмена

Комплексная оценка нарушений углеводного обмена у пациентов с коронарным атеросклерозом включала определение базального уровня глюкозы, содержания гликированного гемоглобина, функционального состояния гормональной системы островкового аппарата поджелудочной железы, постпрандиальной гликемии, вычисление индексов инсулинорезистентности.

У больных ИБС, имеющих метаболический синдром, выявлено повышение средних значений гликированного гемо-

глобина, сывороточной концентрации глюкозы натощак и через 2 ч после гликемической нагрузки. Доля лиц, имеющих нарушения углеводного обмена, была достоверно выше в основной группе исследования. В структуре выявленной патологии у пациентов с МС преобладало нарушение гликемии натощак (табл. 3.11).

**Таблица 3.11. Показатели углеводного обмена у обследованных больных ИБС и группы контроля**

Показатель ( $M \pm m$ )	Группа ИБС+МС ( $n = 59$ )		Группа ИБС ( $n = 58$ )		Группа контроля ( $n = 30$ )	
	Абсолютная величина	На 100 обследованных	Абсолютная величина	На 100 обследованных	Абсолютная величина	На 100 обследованных
HbA <sub>1c</sub> , %	9,73 ± 1,24*•		5,14 ± 1,32		4,21 ± 1,12	
Гликемия натощак, ммоль/л	8,94 ± 1,23*•		5,02 ± 1,48		4,53 ± 0,12	
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,87 ± 1,03*		6,02 ± 1,14		–	
Признак ( $P \pm m$ )	Абсолютная величина	На 100 обследованных	Абсолютная величина	На 100 обследованных	Абсолютная величина	На 100 обследованных
Нарушение гликемии натощак	39	66,10±6,15■§	4	6,89±3,32	1	3,34±3,27
Нарушение толерантности к глюкозе	15	25,42±5,67■	1	1,72±1,70	–	–
СД 2-го типа	5	8,47±3,62	0	0–10	0	0–10
Отсутствие нарушений углеводного обмена	0	0–10	53	91,38±3,68	29	96,67±3,28

Примечание. \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , ■ – при  $p < 0,001$ , • – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при  $p < 0,01$ , § – при  $p < 0,001$ .

При оценке функционального состояния гормональной системы островкового аппарата поджелудочной железы выявлено достоверное повышение уровня базального инсулина в сыворотке крови у больных ИБС, имеющих метаболический синдром (рис. 3.6).

При сравнительном анализе расчетных показателей инсулинорезистентности у больных ИБС, имеющих метабо-

лический синдром, средние значения индексов НОМА-IR и FIRI существенно превышали аналогичные величины в группе сравнения и у здоровых лиц (рис. 3.7). Зарегистрированы достоверно более низкие по сравнению с контрольной группой значения индексов QUICKI и Belfiore (см. табл. 2.2).

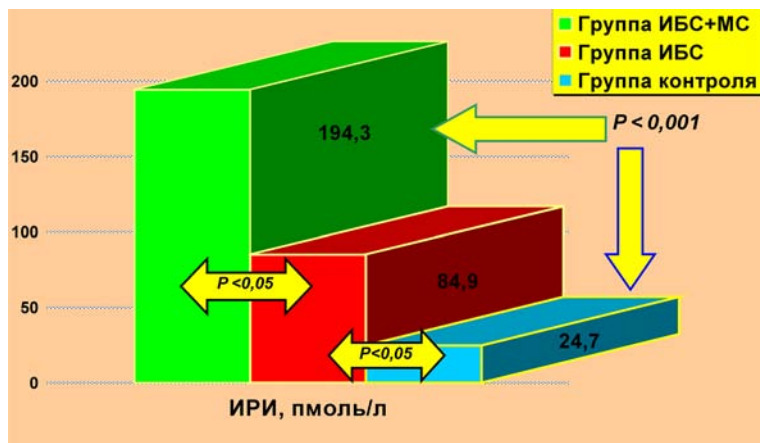


Рис. 3.6. Сывороточная концентрация ИРИ у больных ИБС и здоровых лиц

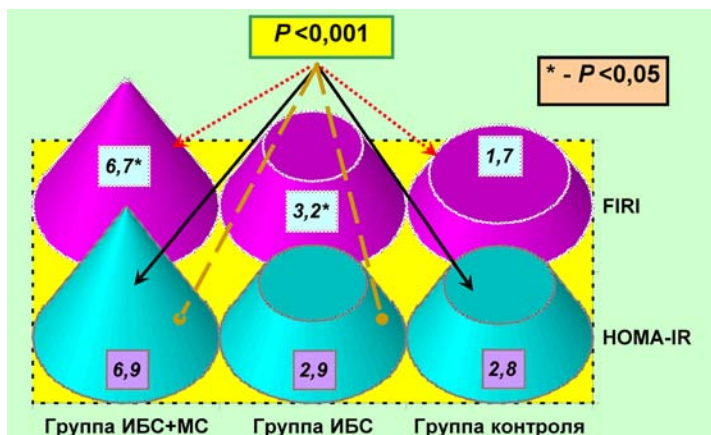


Рис. 3.7. Индексы инсулинорезистентности у больных ИБС, включенных в исследование, и здоровых лиц

Таблица 3.12. Показатели инсулинорезистентности у больных ишемической болезнью сердца и здоровых лиц с учетом пола обследуемых

Индекс ИР (M ± m)	Группа ИБС+МС		Группа ИБС		Группа контроля	
	муж. (n = 25)	жен. (n = 23)	муж. (n = 22)	жен. (n = 23)	муж. (n = 18)	жен. (n = 12)
HOMA-IR	7,84 ± 1,08 ■ §	5,63 ± 0,24 ■ •	3,0 ± 0,67	2,82 ± 0,32	2,86 ± 0,25	2,54 ± 0,43
FIRI	6,78 ± 1,12 ■ ♥	5,81 ± 1,04 ♦ ↑	3,17 ± 0,11 ∞	3,12 ± 0,08 ♦	1,75 ± 0,57	1,69 ± 0,36
QUICKI	0,195 ± 0,014 ■ •	0,21 ± 0,011 ■ •	0,329 ± 0,024	0,322 ± 0,006	0,352 ± 0,018	0,327 ± 0,012
Belfiore	0,018 ± 0,002 ■ •	0,025 ± 0,008 ♦	0,039 ± 0,003 ■	0,032 ± 0,006 ♦	0,098 ± 0,012	0,096 ± 0,021
Саго	0,87 ± 0,04 ∞ ↑ ■	1,12 ± 0,03	1,17 ± 0,12	1,16 ± 0,11	1,20 ± 0,16	1,17 ± 0,14

Примечание. ↑ – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , ♥ – при  $p < 0,01$ , • – при  $p < 0,001$ , ∞ – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при  $p < 0,05$ , ♦ –  $p < 0,01$ , ■ – при  $p < 0,001$ , § – достоверность различия показателей при сравнении внутри группы при  $p < 0,05$ , ■ – при  $p < 0,001$ .



Коронарный атеросклероз у мужчин с метаболическим синдромом протекает на фоне более неблагоприятных показателей инсулинорезистентности по сравнению с женщинами, пациентами из группы сравнения и здоровыми лицами: выявлены достоверные межгрупповые различия средних значений индексов HOMA-IR, FIRI, Caro, QUICKI и Belfiore (табл. 3.12).

Полученные результаты свидетельствуют о снижении чувствительности периферических тканей к инсулину у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом, что соответствует современной концепции метаболического синдрома, предполагающей обязательное наличие инсулинорезистентности при его диагностике. Коронарный атеросклероз у мужчин с МС протекает на фоне более неблагоприятных показателей ИР по сравнению с женщинами, пациентами из группы ИБС и здоровыми лицами. Повышение глюкозы в крови через 2 ч после нагрузки у больных ИБС, имеющих метаболический синдром, связано с увеличением риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от гликемии натощак (Whitehall Study, Pans Study, Helsinki Study, 1998; Funagata Diabetes Study, Decode Study, 1999).

### **3.5. Корреляционные взаимоотношения между показателями мультиспиральной компьютерной томографии, структурно-функциональными характеристиками миокарда левого желудочка, нарушениями углеводного и липидного обмена**

Корреляционные отношения индексов инсулинорезистентности, уровня гликированного гемоглобина, сывороточной концентрации триглицеролов, холестерина липопротеинов высокой плотности, апо-белков с основными показателями эхокардиографического исследования и мультиспиральной компьютерной томографии представлены в табл. 3.13.

**Таблица 3.13. Корреляционная взаимосвязь кальциноза коронарных артерий, основных структурно-функциональных показателей, характеризующих состояние миокарда левого желудочка, с нарушениями углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме**

Показатель	ИММЛЖ	ИОТСЛЖ	Е/А <sub>МК</sub>	КИ, АЖ-130	КИ, Volume-130
ТГ	0,20	#	#	0,21	0,25
ЛПВП	#	#	#	-0,47●	-0,51■
Апо-А <sub>1</sub>	#	#	#	-0,54◆	-0,59◆
Апо-В	#	#	#	0,49■	0,62◆
НbА1с	0,37●	-0,22	-0,43●	#	0,33
НОМА-IR	0,25	#	-0,48●	0,53■	0,65◆
FIRI	0,37	-0,23	-0,39	0,45●	0,47●
QUICKI	-0,33	#	0,25	-0,21	-0,25
Belfiore	-0,29	#	0,21	-0,20	-0,22

Примечания: 1) ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТСЛЖ – индекс относительной толщины миокарда левого желудочка в диастолу, Е/А<sub>МК</sub> – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка, КИ, АЖ-130 – кальциевый индекс, рассчитанный по методике Агатстона, КИ, Volume-130 – кальциевый индекс, рассчитанный по методике Volume-130, ТГ – триглицеролы, ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности, апо-А<sub>1</sub> – аполипопротеин-А<sub>1</sub>, апо-В – аполипопротеин-В, НbА1с – гликированный гемоглобин, НОМА-IR, FIRI, QUICKI, Belfiore – индексы инсулинорезистентности; 2) ● –  $p < 0,05$ , ■ –  $p < 0,01$ , ◆ –  $p < 0,001$ , # –  $p < 0,20$ .

У больных, вошедших в основную группу исследования, выявлена обратная умеренная корреляция между показателем НОМА-IR и отношением скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ,  $n = 48$ ). Прямая средняя значимая связь наблюдалась между уровнем гликированного гемоглобина, величиной индекса массы миокарда левого желудочка ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ,  $n = 59$ ) и его диастолической дисфункцией ( $r$  Е/А<sub>МК</sub> =  $-0,43$ ,  $p < 0,05$ ,  $n = 50$ ).

При анализе показателей кальциноза коронарных артерий, нарушений углеводного и липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим син-

дромом выявлено наличие достоверной умеренной обратной корреляционной связи между величиной кальциевого индекса, уровнем ЛПВП ( $r = -0,47, p < 0,05$  AJ-130,  $r = -0,51, p < 0,01$  Volume-130,  $n = 22$ ) и аполипопротеина-А<sub>1</sub> ( $r = -0,54, p < 0,001$  AJ-130,  $r = -0,59, p < 0,001$  Volume-130,  $n = 22$ ), прямая средняя значимая корреляция с сывороточной концентрацией аполипопротеина-В ( $r = 0,49, p < 0,01$  AJ-130,  $r = 0,62, p < 0,001$  Volume-130,  $n = 22$ ), индексами НОМА-IR ( $r = 0,53, p < 0,01$  AJ-130,  $r = 0,65, p < 0,001$  Volume-130,  $n = 22$ ) и FIRI ( $r = 0,45, p < 0,05$  AJ-130,  $r = 0,47, p < 0,05$  Volume-130,  $n = 22$ ).

Таким образом, при изучении особенностей гормонального статуса и углеводного обмена у больных ИБС с метаболическим синдромом получены следующие результаты.

Средние значения сывороточного уровня кортизола и тиреоидных гормонов находились в пределах колебаний нормативных показателей и не различались в группах исследования, что позволяет исключить синдромальный генез абдоминального ожирения у больных ИБС, включенных в исследование.

В гипофизарно-тиреоидном гормональном спектре у пациентов с метаболическим синдромом отмечается тенденция к повышению уровня ТТГ. Прямая зависимость между уровнем тиреотропного гормона и атерогенных липопротеинов позволяет высказать предположение о влиянии повышения сывороточной концентрации ТТГ при МС на агрессивное течение и прогрессирование коронарного атеросклероза.

Выявлено достоверное снижение чувствительности периферических тканей к инсулину в основной группе исследования, что соответствует современной концепции метаболического синдрома, предполагающей обязательное наличие инсулинорезистентности при его диагностике. Коронарный атеросклероз у мужчин с МС протекает на фоне более неблагоприятных показателей ИР по сравнению с женщинами, пациентами из группы ИБС и здоровыми лицами.

Повышение глюкозы в крови через 2 ч после нагрузки у пациентов с метаболическим синдромом увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от гликемии натощак.

При проведении корреляционного анализа результатов исследования установлена взаимосвязь между структурно-функциональными характеристиками миокарда левого желудочка, кальцинозом коронарных артерий, дислипидемией и степенью инсулинорезистентности. У больных ИБС, имеющих метаболический синдром, повышение уровня гликированного гемоглобина, усугубление ИР сопровождались увеличением массы миокарда левого желудочка и его диастолической дисфункции. Выявлено наличие значимой средней корреляционной связи между величиной кальциевого индекса, уровнем ЛПВП, апо-белков, индексами НОМА-IR и FIRI.

## **СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

Сколь бы сложной ни казалась проблема на первый взгляд, она, если правильно к ней подойти, окажется еще более сложной.

*Пол Андерсон*

### **4.1. Исследование системы гемостаза**

С целью выявления атеротромботических нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у лиц, включенных в исследование, оценивали уровень тромбоцитов, концентрацию фибриногена в плазме крови, Д-димеров, антитромбина-III, величину МНО, протромбинового (ПВ), тромбинового (ТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с использованием лабораторных тест-систем «STALiaTest», «STA Antitrombin III», «Diagnostica Stado» (США).

Забор крови осуществляли утром натощак из локтевой вены иглой с широким просветом (0,8 мм) после кратковременного наложения жгута с последующим использованием вакуумных пробирок, предназначенных для получения венозной крови, стабилизированной цитратом в соотношении 9:1. Количественное определение фибриногена проводили по методу Клаусса, D-димеров – методом турбодиметрии с использованием моноспецифических поликлональных антител к эпитопам на D-димере, которые образуются при расщеплении нерастворимого фибрина плазмином, антитромбина-III – методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител, ПВ оценивали как время свертывания плазмы после добавления тромбопластин-кальциевой смеси. Измерение числа тромбоцитов осуществляли путем микроскопии или с использованием гема-

тологических анализаторов (при скрининговых исследованиях).

Референсные значения количества тромбоцитов в крови составляли 170–350·10<sup>9</sup>/л, АЧТВ – 35,0–45,0 с, ПВ – 9,2–12,2 с, МНО – от 1,5 до 2,5, ТВ – 14–16 с, фибриногена – 2,0–4,0 г/л, Д-димеров – 0–0,50 мг/мл, антитромбин-III – 80–120%.

## 4.2. Показатели коагулограммы пациентов с метаболическим синдромом

Для комплексной оценки активации свертывания крови, уровня физиологических антикоагулянтов, состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца изучали показатели коагулограммы (табл. 4.1)

Таблица 4.1. Показатели коагулограммы пациентов с метаболическим синдромом

Показатель ( $M \pm m$ )	Группа исследования			
	ИБС+МС ( $n = 58$ )		ИБС ( $n = 58$ )	
Тромбоциты, л <sup>-1</sup>	230,46 ± 19,34·10 <sup>9</sup>		254,83 ± 11,27·10 <sup>9</sup>	
Фибриноген, г/л	5,64 ± 1,32#		2,12 ± 0,96	
Тромбиновое время, с	14,27 ± 2,19		14,89 ± 3,42	
Протромбиновое время, с	9,62 ± 1,46#		12,87 ± 0,64	
МНО	2,47 ± 0,28		2,63 ± 0,14	
АЧТВ, с	50,19 ± 4,36		54,28 ± 3,67	
Д-димеры, мг/мл	0,52 ± 0,03		0,47 ± 0,02	
Антиромбин-III, %	81,74 ± 9,36#		118,23 ± 12,95	
Признак ( $P \pm m$ )	Абсолютная величина	На 100 обследованных	Абсолютная величина	На 100 обследованных
Повышение концентрации фибриногена	13	22,41 ± 5,47#	5	8,62 ± 3,68
Укорочение ПВ	14	24,13 ± 5,62♦	2	3,45 ± 2,39
Снижение активности антиромбина-III	21	36,21 ± 6,31§	4	6,89 ± 3,32

П р и м е ч а н и е. – # – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , ♦ – при  $p < 0,01$ , § – при  $p < 0,001$ .

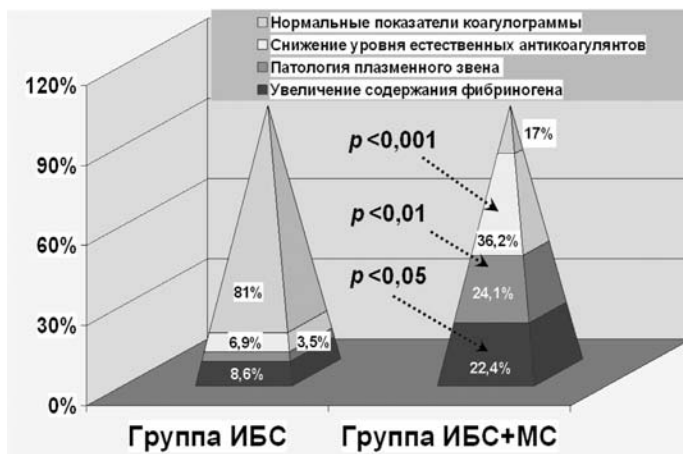


Рис. 4.1. Распространенность коагуляционных нарушений у больных ИБС

У больных основной группы, имеющих метаболический синдром, на фоне коронарного атеросклероза отмечалось повышение концентрации фибриногена, выявлено достоверное укорочение протромбинового времени, снижение активности антитромбина-III. Доля лиц с нарушениями плазменного звена коагуляционного гемостаза, снижением среднего уровня физиологических антикоагулянтов, устойчивым увеличением содержания фибриногена в плазме крови была достоверно выше среди лиц с МС (рис. 4.1).

Суммируя полученные результаты, можно констатировать достоверное увеличение доли лиц с коагуляционными и воспалительными нарушениями на фоне атеросклероза коронарных артерий среди больных, имеющих метаболический синдром. Укорочение протромбинового времени в группе больных с ИБС и метаболическим синдромом по сравнению с показателем в группе ИБС свидетельствует об активации внешнего каскада свертывания крови и указывает на повреждение сосудистой стенки. Низкий уровень антитромбина-III у лиц с метаболическим синдромом, вероятно, обусловлен его расходом на предотвращение перехода про-

тромбина в тромбин. Повышение содержания фибриногена в плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями увеличивает вероятность развития инфаркта миокарда и инсульта. Корреляция между уровнем фибриногена и возникновением атеросклеротических осложнений особенно четко прослеживается у пациентов молодого и среднего возраста [5, 18, 193, 273].



**СЕКРЕТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ  
ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ  
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА  
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Опыт – хороший учитель, но он предъ-  
являет к оплате слишком большие  
счета.

*Минна Антрим*

**5.1. Определение секреторной активности  
жировой ткани**

Сывороточную концентрацию адипоцитокинов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов фирмы «DRG International, Inc.» (США). По оценкам ряда авторов, чувствительность и специфичность этого метода составляет 90 и 95% соответственно, что является довольно высоким показателем для лабораторного теста [166]. В основе ИФА лежит иммунная реакция антигена с антителом. Среди различных модификаций иммуноферментного анализа для определения уровня адипонектина в сыворотке крови исследуемых был выбран конкурентный метод, уровня лептина – метод двойного связывания.

В конкурентном анализе антитела к определяемому соединению фиксируются к поверхности лунки планшета. В лунки вносятся анализируемая проба и конъюгат, конкурирующий за места связывания с фиксированными антителами и имеющий в своем составе ферментативную метку. Анализ проводился в два этапа: иммунологическая реакция и ферментативная реакция. Концентрация анализируемого вещества и оптическая плотность в лунках имели обратную зависимость, которая определялась расчетным мето-

дом с использованием системы «Multiscan» Labsystems (Финляндия).

Для определения сывороточной концентрации лептина использовался метод двойного связывания, при котором первая реакция происходила между определяемым адипоцитоксином и очищенным антигеном, фиксированным к поверхности лунок иммунологического планшета. После завершения первой реакции планшет отмывался. При этом несвязавшиеся компоненты исследуемой пробы удалялись, а на стенках лунок оставался комплекс антиген–антитело.

Для выявления образовавшихся иммунных комплексов проводили вторую иммунологическую реакцию, в которой в качестве антигена выступал связавшийся адипоцитоксин, а в качестве антител к нему – конъюгат, меченный ферментом (пероксидазой). После завершения второй иммунологической реакции следовала отмывка лунок планшета от избытка конъюгата и далее третий этап – ферментативная реакция, катализируемая ферментной частью молекулы конъюгата. Субстратом данной реакции служило бесцветное вещество – хромоген (ортофенилендиамин), который в ходе реакции образовывал окрашенное вещество. Интенсивность окраски в лунке определенным образом зависела от количества содержащегося в пробе лептина. После остановки ферментативной реакции проводили фотометрирование лунок. Далее с учетом значений оптической плотности контрольных проб осуществляли математическую обработку результатов анализа. Чем выше была оптическая плотность в данной лунке, тем большее количество определяемого вещества содержалось в соответствующей пробе и, следовательно, тем выше была его концентрация в анализируемой сыворотке. При отсутствии в образцах исследуемого соединения лунки оставались неокрашенными.

За нормальные уровни адипоцитоксинов были приняты нормативные показатели фирмы-изготовителя:

- адипонектин – у мужчин 1,0–10,5 мкг/мл, у женщин 10,3–14,5 мкг/мл;
- лептин – у мужчин 1,2–9,5 нг/мл, у женщин 4,1–25 нг/мл.

С целью выявления минимальных нарушений в гомеостазе исследуемых адипокинов определялся индекс отношения адипонектина к лептину (индекс А/Л), который считается более точным маркером секреторной дисфункции жировой ткани по сравнению с изолированной оценкой уровней адипонектина и лептина [32, 34, 35, 160, 178, 188, 195, 248].

## 5.2. Оценка лептинорезистентности

Абсолютные значения сывороточной концентрации лептина в основной группе исследования находились в пределах 21,5–100,5 нг/мл, в группе сравнения – 4,5–20,0 нг/мл, в контрольной группе, состоящей из здоровых доноров, – 1,0–17,5 нг/мл (рис. 5.1).

Средний уровень лептина у обследованных женщин основной группы был выше, чем у мужчин с метаболическим синдромом, пациенток, вошедших в группу сравнения, и здоровых женщин из контрольной группы. Однако доля лиц, имеющих повышенное содержание лептина в крови, оказалась достоверно больше среди мужчин основной группы исследования (табл. 5.1).

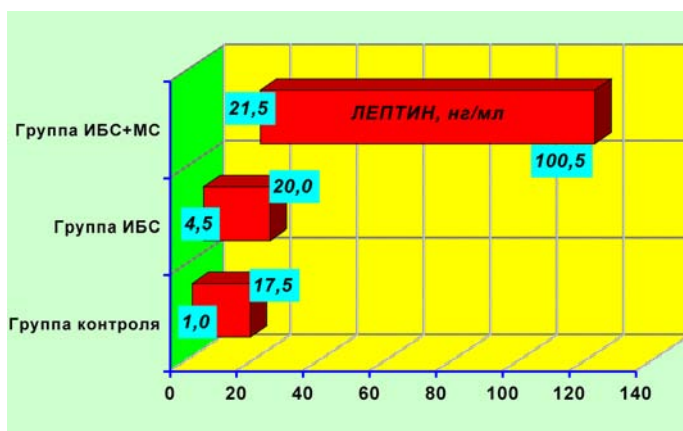


Рис. 5.1. Границы изменения показателей сывороточной концентрации лептина у пациентов с ишемической болезнью сердца и лиц контрольной группы

Таблица 5.1. Сывороточная концентрация лептина у пациентов с ишемической болезнью сердца и здоровых лиц

Показатель ( $M \pm m$ )	Группа ИБС+МС		Группа ИБС				Группа контроля	
	мужчины ( $n = 25$ )	женщины ( $n = 23$ )	мужчины ( $n = 22$ )	женщины ( $n = 23$ )	мужчины ( $n = 15$ )	женщины ( $n = 12$ )		
Лептин, нг/мл	$29,53 \pm 7,21$ ♦*■	$63,12 \pm 10,48$ а▼	$9,65 \pm 2,17$	$16,34 \pm 3,08$	$7,91 \pm 2,23$	$12,43 \pm 3,54$		
Признак ( $P \pm m$ )	Абсолют- ная вели- чина	Абсолют- ная вели- чина	Абсо- лют- ная ве- личина	Абсо- лют- ная ве- личина	Абсо- лют- ная ве- личина	Абсо- лют- ная ве- личина		
Повыше- ние уровня лептина в крови	21	12	7	5	2	1		
	$84,0 \pm 7,32$ а▼■	$52,17 \pm 10,41$ §*	$31,82 \pm 9,93$	$21,74 \pm 8,60$	$13,34 \pm 8,78$	$8,3 \pm 7,98$		

Пр и м е ч а н и е. \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , ▼ –  $p < 0,001$ , ♦ – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при  $p < 0,05$ , § –  $p < 0,01$ , ■ – при  $p < 0,001$ , ■ – достоверность различия показателей при сравнении внутри группы при  $p < 0,05$ .

Сывороточная концентрация лептина у больных ИБС, имеющих метаболический синдром, составила  $41,37 \pm 6,29$  нг/мл (рис. 5.2), что достоверно превышало принятые нормативные показатели, а также средние значения секреции в группах сравнения ( $15,24 \pm 3,58$ ,  $p < 0,01$ ) и контроля ( $10,25 \pm 2,41$ ,  $p < 0,001$ ).

Диагностически значимое увеличение окружности талии и величины ИМТ встречалось у пациентов с метаболическим синдромом чаще, чем в группе ИБС и у здоровых лиц (см. табл. 2.1). Однако сравнительный анализ средних показателей концентрации лептина в группах исследования, при котором учитывалось наличие абдоминального ожирения, выявил увеличение секреции лептина у лиц с МС независимо от наличия и локализации жировых отложений (табл. 5.2).

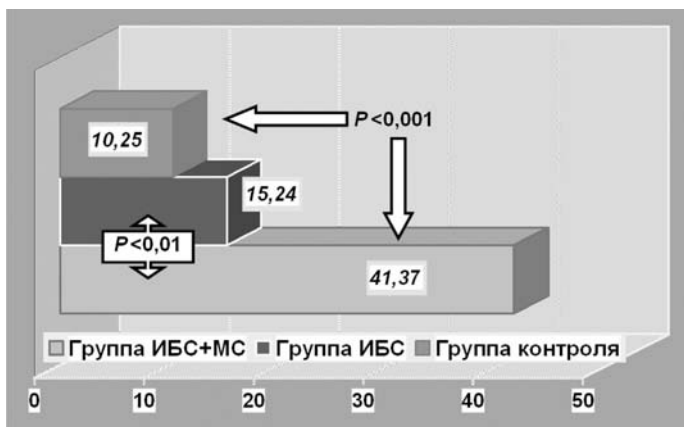


Рис. 5.2. Средний уровень лептина в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и лиц контрольной группы

Таблица 5.2. Распространенность гиперлептинемии среди пациентов с ишемической болезнью сердца и здоровых лиц с учетом наличия и типа ожирения

Признак ( $P \pm m$ )	Группа ИБС+МС ( $n = 48$ )		Группа ИБС ( $n = 45$ )		Группа контроля ( $n = 27$ )	
	абсолютная величина	на 100 обследованных	абсолютная величина	на 100 обследованных	абсолютная величина	на 100 обследованных
Лица с ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	8	16,67 ± 5,37	36	80,0 ± 5,96	24	88,89 ± 6,05
Гиперлептинемия у лиц с ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	8	16,67 ± 5,37 ■ ●	1	2,23 ± 2,01	0	0–10
Лица без абдоминального ожирения	10	20,83 ± 5,86	43	95,56 ± 3,07	25	92,59 ± 5,04
Гиперлептинемия у лиц без абдоминального ожирения	9	18,75 ± 5,63 ■ ●	1	2,23 ± 2,01	0	0–10
Лица с ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	40	83,34 ± 5,37	9	20,0 ± 5,96	3	11,12 ± 6,05
Гиперлептинемия у лиц с ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	37	77,08 ± 6,07 ◆ ●	4	8,89 ± 4,24	1	3,70 ± 3,63
Лица с абдоминальным ожирением	38	79,17 ± 5,86	2	4,45 ± 3,07	2	7,41 ± 5,04
Гиперлептинемия у лиц с абдоминальным ожирением	38	79,17 ± 5,86 ◆ ●	1	2,23 ± 2,01	1	3,70 ± 3,63

Примечание. ■ – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , ◆ –  $p < 0,001$ , ● – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при  $p < 0,001$ .

### 5.3. Сывороточная концентрация адипонектина

Значения показателей сывороточной концентрации адипонектина в исследуемых группах находились в пределах 5,0–200,5 мкг/мл. Средний уровень адипонектина у больных ИБС, имеющих метаболический синдром, был достоверно ниже, чем в группе сравнения и у здоровых лиц (рис. 5.3).

При оценке соотношения адипонектин:лептин отмечено снижение показателя А/Л в группе больных ИБС с метаболическим синдромом ( $0,392 \pm 0,057$ ) по сравнению с показателем больных ИБС без метаболического синдрома ( $3,64 \pm 1,12$ ,  $p < 0,05$ ) и здоровых лиц ( $7,49 \pm 2,31$ ,  $p < 0,01$ ). При этом индекс отношения секретируемых адипоцитокинов был минимальным у пациентов с ожирением (табл. 5.3).

Таким образом, наряду с клиническими признаками метаболического синдрома у включенных в исследование боль-

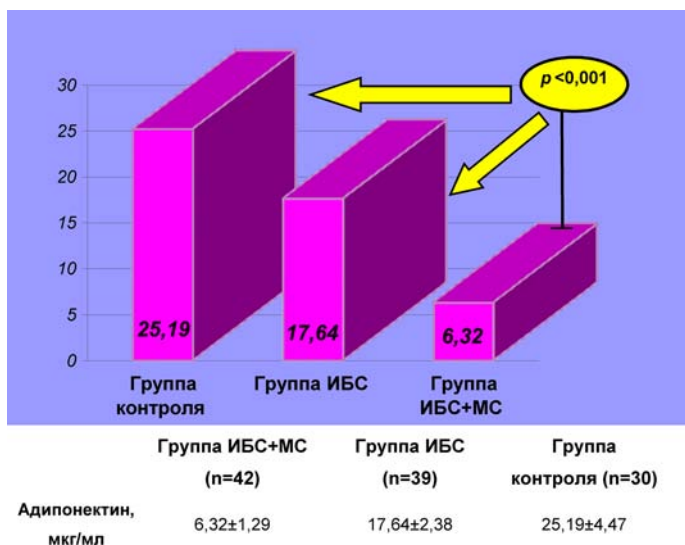


Рис. 5.3. Показатели сывороточной концентрации адипонектина у пациентов с ишемической болезнью сердца и лиц контрольной группы

ных основной группы выявлены выраженные изменения секреторной активности жировой ткани, что, по-видимому, создает дополнительные трудности в снижении массы тела и способствует быстрому развитию атеросклероза у этой категории пациентов. У больных с ИБС и МС отмечаются повышение секреции лептина независимо от наличия и локализации жировых отложений, снижение сывороточной концентрации адипонектина, индекса отношения адипонектин:лептин. Доля лиц, имеющих повышенное содержание лептина в крови, оказалась достоверно выше среди мужчин основной группы исследования, индекс отношения секретируемых адипоцитокинов был минимален у больных ИБС с ожирением.

*Таблица 5.3. Соотношение адипонектин:лептин в группах обследованных пациентов и у здоровых лиц*

Показатель ( $M \pm m$ )	Группа ИБС+МС		Группа ИБС		Группа контроля	
	ИМТ < 30 (n = 8)	ИМТ $\geq$ 30 (n = 34)	ИМТ < 30 (n = 36)	ИМТ $\geq$ 30 (n = 3)	ИМТ < 30 (n = 26)	ИМТ $\geq$ 30 (n = 4)
Индекс А/Л	0,492 $\pm$ 0,023 $\blacklozenge$	0,271 $\pm$ 0,084 $\blacklozenge\blacksquare$	7,63 $\pm$ 2,19	3,54 $\pm$ 0,47 $\S$ $\blacksquare$	11,49 $\pm$ 2,64	6,12 $\pm$ 1,08

**Примечание.**  $\bullet$  – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,01$ ,  $\blacksquare$  –  $p < 0,001$ ,  $\S$  – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при  $p < 0,05$ ,  $\blacklozenge$  –  $p < 0,001$ ,  $\blacksquare$  – достоверность различия показателей при сравнении внутри группы при  $p < 0,05$ .

#### **5.4. Корреляционные взаимоотношения между показателями диагностических исследований, нарушениями коагуляционного гемостаза, уровнем С-реактивного протеина и секреторной активностью жировой ткани**

При сопоставлении результатов инструментального исследования сердечно-сосудистой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца установлено наличие достоверной прямой средней корреляционной связи между сыворо-



точной концентрацией лептина, ИММЛЖ ( $r = 0,51, p < 0,01, n = 48$ ) и уровнем С-реактивного протеина ( $r = 0,58, p < 0,001, n = 48$ ).

Выявлена прямая умеренная корреляция между уровнем адипонектина, величиной индекса А/Л, пороговой мощностью нагрузки при проведении ВЭП и содержанием естественных антикоагулянтов в плазме крови исследуемых пациентов. Значимая обратная средняя корреляционная связь обнаружена между индексом массы миокарда левого желудочка, кальциевым индексом, сывороточной концентрацией С-реактивного белка, индексом соотношения адипонектин:лептин и уровнем адипонектина (табл. 5.4).

**Таблица 5.4. Корреляционная связь показателей секреторной активности жировой ткани с результатами инструментальных исследований и лабораторных тестов у лиц с метаболическим синдромом и атеросклерозом коронарных артерий**

Показатель	Лептин	Адипонектин	Индекс А/Л
ИММЛЖ	0,51■	-0,25	-0,54■
Е/А <sub>МК</sub>	#	0,22	0,29
Время нагрузки	-0,37	#	0,20
Пороговая мощность	-0,23	0,44●	0,47●
КИ, АЖ-130	0,29	-0,51■	-0,56◆
С-реактивный протеин	0,58◆	-0,54■	-0,61◆
Фибриноген	#	-0,23	#
Протромбиновое время	#	#	0,20
Антитромбин-III	-0,33	0,59◆	0,61◆

**Примечание.** 1) А/Л – индекс соотношения адипонектин : лептин, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А<sub>МК</sub> – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка, КИ АЖ-130 – кальциевый индекс, рассчитанный по методике Агатстона; 2) ● –  $p < 0,05$ , ■ –  $p < 0,01$ , ◆ –  $p < 0,001$ , # –  $p < 0,20$ .

Прямая средняя значимая связь установлена между уровнем С-реактивного протеина и величиной кальциевого индекса, рассчитанного по методике АЖ-130 ( $-r = 0,47, p < 0,05, n = 22$ ) (рис. 5.4).

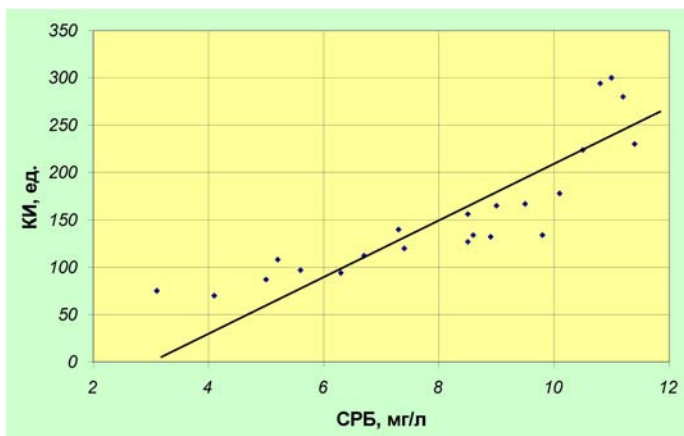


Рис. 5.4. Корреляционная связь сывороточной концентрации С-реактивного протеина с кальцинозом коронарных артерий при метаболическом синдроме

Таким образом, у пациентов с ишемической болезнью сердца установлено наличие достоверной прямой средней корреляционной связи между сывороточной концентрацией лептина, ИММЛЖ и уровнем С-реактивного протеина. Снижение секреции адипонектина, уменьшение А/Л при метаболическом синдроме ассоциируются с увеличением кальциноза коронарных артерий, индекса массы миокарда левого желудочка, повышением уровня С-реактивного белка, уменьшением содержания антитромбина-III, пороговой мощности нагрузки при выполнении ВЭП. Прямая средняя значимая связь установлена между уровнем С-реактивного протеина и величиной кальциевого индекса.

## **ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Пределы истины похожи на горизонт:  
чем ближе к ним подходят, тем больше  
они отодвигаются.

*Ф. Бэкон*

### **6.1. Состояние сердечно-сосудистой системы при развитии коронарного атеросклероза у больных с метаболическим синдромом и наличием традиционных факторов риска**

В настоящее время понятие «ремоделирование сердца» включает комплекс изменений размеров, формы, структуры, биохимических и функциональных свойств миокарда, при котором ухудшается его перфузия, ускоряются атеросклеротические процессы в венечных артериях, развивается их обструкция [112, 140, 308]. Существенным аспектом, который повышает интерес к проблеме нарушений геометрии сердца, явилось изменение представлений об их прогностическом значении для пациента. Так, если ранее ГЛЖ расценивали как компенсаторную реакцию, направленную на уменьшение нагрузки на единицу ткани миокарда, то сегодня ее рассматривают как один из наиболее значимых корригируемых факторов риска, а также как промежуточную конечную точку в лечении артериальной гипертензии, не отрицая при этом ее изначально компенсаторного характера [87, 113, 119].

Гипертрофия левого желудочка является независимым фактором риска возникновения инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, желудочковых нарушений ритма, внезапной коронарной смерти, а также приводит к уве-

личению сердечно-сосудистой летальности в 2,3 раза [74, 137]. По данным Фремингемского исследования, риск возникновения инсульта или инфаркта миокарда у больных с ИБС и АГ, имеющих утолщение сердечной мышцы, в 5 раз выше, чем у пациентов без гипертрофии ЛЖ [212].

Ремоделирование левого желудочка – динамический процесс, который развивается в ответ на любую «агрессию» против миокарда и влияет на систолическую и диастолическую составляющие насосной функции сердца. В результате изучения состояния сердечно-сосудистой системы у больных ИБС, имеющих метаболический синдром, установлено, что доля лиц с нормальной геометрической моделью ЛЖ в основной группе исследования была достоверно ниже, чем в группе сравнения. В структуре ремоделирования у больных ИБС в сочетании с МС преобладала эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, отмечалось нарушение его диастолической функции.

Расширение полости ЛЖ при данном типе перестройки приводит к объемной перегрузке миокарда, что сопровождается развитием адаптивной тоногенной дилатации, направленной на поддержание контрактильной функции, и нарастанием мышечной массы без утолщения стенки левого желудочка. Согласно результатам корреляционного анализа, у лиц с метаболическим синдромом с увеличением возраста, индекса массы тела, секреторной дисфункции жировой ткани, цифр систолического АД, уровня гликированного гемоглобина, показателей инсулинорезистентности отмечался рост ИММЛЖ, снижение отношения  $E/A_{МК}$ . При этом, по литературным данным, прирост индекса массы миокарда левого желудочка на  $50 \text{ г/м}^2$  сопровождается увеличением вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений на 50% [75].

Субклиническая левожелудочковая диастолическая дисфункция – это хорошо распознаваемый негативный прогностический фактор, который, с одной стороны, увеличивает

заболеваемость и смертность у больных сахарным диабетом, с другой, является независимым предиктором систолической дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности. Высокий риск сосудистых осложнений при СД 2-го типа дал основание Американской ассоциации кардиологов причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям, однако формирование порочных кругов, ведущих к развитию структурно-функциональных нарушений миокарда ЛЖ, исходя из результатов проведенного исследования, происходит гораздо раньше, на этапе гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

Таким образом, *анализ геометрических показателей ремоделирования левого желудочка и оценку его диастолической функции целесообразно проводить уже на ранних этапах «ишемического каскада», что приобретает неоспоримую актуальность для лиц с наиболее неблагоприятным типом перестройки ЛЖ и угрожающей кластеризацией традиционных факторов риска ИБС.*

Расширение полости левого желудочка, усугубление его диастолической дисфункции у пациентов с ИБС, имеющих метаболический синдром, также сопровождались уменьшением времени выполнения дозированной физической нагрузки и ухудшением ее переносимости, что в свою очередь привело к снижению информативности и выполнимости велоэргометрического теста в связи с низкой толерантностью к физической нагрузке, увеличением доли «неполных» проб. Несмотря на клиничко-лабораторную компенсацию нарушений углеводного обмена, в структуре «положительных» результатов ВЭП у лиц с МС отмечено преобладание безболезненной депрессии сегмента ST. **Результаты современных исследований** позволяют утверждать, что бессимптомная ишемия миокарда по клинической и прогностической значимости существенно не отличается от типичной болевой ишемии. Согласно мнению многих авторов, наличие БИМ является

неблагоприятным фактором, повышающим риск внезапной коронарной смерти в 5–6 раз, аритмий – в 2, развития инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности – в 1,5 раза [157, 170, 187].

В настоящее время считают, что в основе безболевого ишемии миокарда лежат дефекты системы восприятия боли, проявляющиеся в повышении порога болевой чувствительности и базального уровня эндогенного эндорфина. Другая гипотеза объясняет безболевого характер эпизодов ишемии меньшей интенсивностью потока болевых импульсов от ишемизированного миокарда. Выделяют три основных патогенетических фактора БИМ: коронарный спазм, образование микроагрегатов тромбоцитов и повышение потребности миокарда в кислороде [171]. Диабетическая автономная нейропатия и ранняя десимпатизация миокарда приводят к высокой распространенности (30–48% по G. Zuanetti et al., 2003) безболевых и атипичных вариантов течения ИБС при развитии коронарного атеросклероза на фоне нарушений углеводного обмена.

Выраженная ишемия миокарда, нарушение сократительной и релаксационной функций сердца у лиц с метаболическим синдромом обусловлены не только стенозирующим атеросклерозом и уменьшением коронарного резерва за счет поражения микроциркуляторного русла, но и специфическими нарушениями обмена в сердечной мышце – «метаболической ишемией», что обуславливает особенности течения и диагностики ишемической болезни сердца [124, 132, 138].

Согласно полученным результатам исследования, пациенты с ИБС и метаболическим синдромом имели высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий. При сопоставимой давности заболевания площадь коронарного кальциноза у лиц с МС была больше, чем в группе сравнения, преимущественно поражались проксимальные сегменты сосудов сердца. Положительные результаты выявления коронарных кальцинозов подтверждают наличие

процесса атеросклеротического бляшкообразования. Увеличение КИ повышает вероятность обструктивных поражений, но не прямо пропорционально, при этом расположение кальцинатов может не соответствовать локализации стенозов. У пациентов с ИБС, имеющих метаболический синдром, выявлено наличие значимой корреляционной связи между величиной кальциевого индекса, секреторной дисфункцией жировой ткани, сократительной способностью миокарда левого желудочка, уровнем ЛПВП, апо-белков, СРП, индексами НОМА-IR и FIRI.

Сегодня кальциевый индекс является неоспоримым предиктором развития будущих сердечно-сосудистых катастроф; с увеличением величины КИ достоверно возрастает частота осложнений в послеоперационном периоде у больных, подвергшихся чрескожной ангиопластике и аортокоронарному шунтированию [11, 100, 162, 261]. Прогностическая значимость кальциноза коронарных артерий проявляется независимо от возраста, пола и ангиографической стадии заболевания [19, 41, 101, 275].

Однако суммирование литературных данных о взаимоотношении коронарного кальциноза и клинических особенностей атеросклеротического процесса осложняется эволюцией представлений о популяционных и этнических различиях нормативных показателей кальциевого индекса. В белорусской популяции средние значения КИ у больных ИБС, имеющих метаболический синдром, достоверно превышали возрастные нормы и показатели пациентов из группы сравнения. Кальциноз коронарных артерий у мужчин, включенных в исследование, был выражен больше, чем у женщин.

При сопоставимой давности заболевания лица основной группы имели высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий, больные ИБС без метаболического синдрома – умеренный риск осложнений, вероятность минимальных сосудистых поражений.

Прямое сравнение Dewey M. et al. (2006) теста толерантности к физической нагрузке с 16-МСКТ продемонстрировало значительное преимущество последней методики в выявлении коронарной болезни сердца: чувствительность составила 73% против 91%, специфичность – 31% против 83% [125]. Непосредственное сравнение 16-спиральной КТ коронарных артерий с коронароангиографическим исследованием показало, что чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательные ценности соответственно составили 85–89, 98, 90–91 и 96–98% [11, 19, 161, 245]. Проведенное сравнение К. R. Khare (2006) двух методик (стресс ЭхоКГ и 16-МСКТ) показало более высокую эффективность последней в диагностике причин болей в грудной клетке [42, 143, 217]. Согласно полученным результатам исследования, *визуализация коронарного кальция методом мультиспиральной КТ может быть использована у лиц с МС для раннего выявления начальных признаков коронарного атеросклероза*. В условиях нашей страны эта методика может стать альтернативным диагностическим тестом для пациентов с сомнительными результатами нагрузочных проб и наличием неблагоприятного сочетания агрессивных факторов риска ИБС.

Дополнительным аргументом необходимости широкого внедрения скрининга коронарного кальция в работу учреждений практического здравоохранения является наличие ряда неоспоримых преимуществ МСКТ, таких как неинвазивность, скорость получения визуальной информации, удобство для пациента, отсутствие потребности в госпитализации. Перспективой клинического использования мультиспиральной КТ может служить количественный скрининг кальциноза сосудов сердца в рамках диагностической программы контроля коронарного атеросклероза, оптимизации дифференциальной диагностики ИБС с кардиалгиями атипичной локализации, оценки эффективности лекарственных средств, модифицирующих факторы риска.



Таким образом, при комплексном изучении состояния сердечно-сосудистой системы у больных ИБС получены следующие результаты:

- изменение нормальной геометрической модели левого желудочка, сопровождающееся его диастолической дисфункцией, у лиц с метаболическим синдромом происходит на начальном этапе развития ИБС (давность заболевания  $2,25 \pm 0,75$  года) и предшествует нарушению сократительной способности миокарда ЛЖ;
- определена структура и основной тип ремоделирования миокарда левого желудочка при развитии коронарного атеросклероза, выявлены показатели, оказывающие влияние на развитие прогностически неблагоприятной эксцентрической гипертрофии ЛЖ у лиц с МС;
- впервые установлена связь кальциноза коронарных артерий с индексами инсулинорезистентности и секреторной дисфункцией жировой ткани;
- выявлены факторы, снижающие выполнимость и диагностическую информативность велоэргометрической пробы у лиц с метаболическим синдромом;
- впервые в белорусской популяции доказана ассоциация метаболического синдрома с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий;
- коронарный кальциевый индекс, являющийся достоверным дифференциально-диагностическим критерием ишемической болезни сердца и неоспоримым предиктором развития будущих сердечно-сосудистых катастроф, у лиц с МС позволяет определить тактику ведения больных при сомнительных результатах или невозможности выполнения нагрузочных тестов. Включение неинвазивных визуализирующих методик в алгоритм обследования пациентов с ИБС позволяет не только получить важную прогностическую информацию, но также дает возможность снизить частоту интервенционных вмешательств.

## **6.2. Анализ результатов исследования коагуляционного гемостаза, состояния липидного и углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом**

Результаты проведенных в последние годы клинических и экспериментальных исследований позволили сформулировать концепцию, согласно которой атеросклеротические бляшки определенного типа при наличии ряда коагуляционных и обменных нарушений имеют высокую степень лабильности и легко подвергаются разрушению. Такой тип атером представляет наибольшую угрозу для развития острого коронарного синдрома и летального инфаркта миокарда [52, 194]. В соответствии с теорией «отклика на вредность» повышенное артериальное давление, гиперинсулинемия и высокая концентрация липидов в плазме могут повредить эндотелий внутренней оболочки артерии, что в свою очередь приведет к адгезии моноцитов и их миграции в стенку сосуда наряду с локальной агрегацией тромбоцитов вдоль поврежденного участка [103, 206, 221]. При этом гиперлипотеинемия и дислипидемия являются доминантными факторами риска для инфаркта миокарда, в то время как повышенное АД и курение способствуют развитию инсульта и периферических ангиопатий [5, 18, 270, 297].

На сегодняшний день продолжается дискуссия о том, какие липопротеины являются лучшими индикаторами агрессивности коронарного атеросклероза. В ходе проведенного исследования у больных основной группы, имеющих метаболический синдром, установлено повышение индекса атерогенности, среднего уровня ТГ, ЛПОНП и аполипопротеина В, уменьшение средних значений сывороточной концентрации ЛПВП, аполипопротеина А<sub>1</sub>, отношения апо-А<sub>1</sub>/апо-В по сравнению с оптимальными показателями и значениями в группе ИБС. Выявлено достоверное увеличение распространенности гиперлипидемии и дислипидемии у лиц с неблагоприятной кластеризацией факторов риска ИБС. Наиболее частым

вариантом нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме было сочетание гипертриглицеролемии, низкого уровня ЛПВП и повышения фракции ЛПНП. При структурной оценке нарушений липидного обмена по системе Фридриксона-ВОЗ у больных ИБС с МС чаще встречался IIb тип и IV тип дислипидемии, у пациентов группы сравнения – тип IIa.

Существует гипотеза, согласно которой начальной стадией атерогенеза является субэндокардиальное накопление атерогенных апо-В-содержащих липопротеинов. Главную роль в задержке ЛП в субэндокардиальном слое предположительно играет внеклеточный матрикс и высокомолекулярные углеводно-белковые соединения. В основе прикрепления атерогенных липопротеинов к протеогликанам, возможно, лежит ионное взаимодействие между основными аминокислотами аполипипропротеинов и отрицательно заряженными сульфатными группами углеводно-белковых макромолекул [102, 283].

Сывороточный уровень апо-В эквивалентен количеству апо-В-содержащих липопротеинов, так как ЛПНП, ЛПОНП и хиломикроны содержат только одну молекулу аполипипропротеина-В, в то время как уровень холестерина в них сильно варьируется. Повышение концентрации апо-В приводит к увеличению скорости секреции ЛПОНП, транспортной скорости ЛПНП, чем может объясняться независимая атерогенность апо-В при нормальном уровне холестерина у пациентов с ИБС. Возможно, связь повышенного уровня аполипипропротеина-В с развитием сердечно-сосудистых осложнений объясняется протромботическим эффектом: способностью апо-В индуцировать гиперреактивность тромбоцитов и усиливать тромбоцитзависимую агрегацию [167].

Аполипипропротеин A<sub>1</sub>, будучи главным структурным компонентом ЛПВП, также принимает активное участие в метаболизме липидов, являясь кофактором фермента лецитин-холестерол-ацилтрансферазы, который катализирует этерификацию холестерина до сложных эфиров. В настоящее время

отношения ОХ/апо-В и апо-А<sub>1</sub>/апо-В рассматривают в качестве независимых высокочувствительных прогностических маркеров [280].

Согласно результатам Helsinki Heart Study (HHS), Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) и Familial Hypercholesterolaemia Regression Study (FHRS), снижение индекса апо-А<sub>1</sub>/апо-В на ранних стадиях указывает на вероятность наличия стенозирующего атеросклероза коронарных артерий у мужчин преимущественно среднего возраста. В исследовании Quebec Cardiovascular Study в результате многофакторного анализа лучшими предикторами коронарного атеросклероза у мужчин оказались ЛПНП и аполипопротеин-В, у женщин – ТГ. В последние годы большое значение придается гипертриглицеролемии, особенно в постпрандиальном периоде, как фактору, ускоряющему развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Имеются сообщения о наличии независимой корреляции между высоким уровнем ТГ и атеросклерозом сонных артерий [191, 241, 270]. Многие исследования свидетельствуют о том, что гипертриглицеролемия способствует понижению уровня ЛПВП, образованию ЛПНП, повышению факторов VII и ПАИ-1, нарушению реологических свойств крови [156, 286].

Известно, что не только атерогенные липиды, но и некоторые другие переменные влияют на риск поражения коронарных артерий. Из них повышенный уровень фибриногена является наиболее важным фактором. Увеличение сывороточной концентрации фибриногена негативно влияет на вязкость плазмы, а также связанность лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием, усиливая развитие тромбоза и вероятность некротического повреждения миокарда [272].

У больных основной группы, имеющих метаболический синдром, на фоне коронарного атеросклероза отмечалось повышение концентрации фибриногена, выявлено достоверное укорочение протромбинового времени, снижение активности антитромбина-III. По литературным данным, нарушения со стороны свертывающей системы крови при метабо-

лическом синдроме характеризуются повышением содержания ингибиторов фибринолиза – фактора VII и ПАИ-1. Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена, секретируемого преимущественно висцеральной жировой тканью, рассматривается как один из важнейших параметров, являющийся независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин с ИБС. Предполагается, что в повышении синтеза ПАИ-1 у больных с МС имеют значение гиперинсулинемия, гипертриглицеролемиа и высокий уровень ФНО- $\alpha$  [169]. При изучении показателей коагулограммы у пациентов основной группы выявлено значимое снижение уровня естественных антикоагулянтов, что усугубляет гиперкоагуляционный дисбаланс при наличии МС.

Появление аномальных липидных отложений вызывает развитие аутоиммунных реакций в сосудистой стенке, а также обуславливает морфологическое сходство процесса атероматоза с картиной асептического воспаления [102–104]. При обследовании пациентов с ишемической болезнью сердца была изучена сывороточная концентрация СРБ как маркера, позволяющего оценивать риск развития и прогрессирования атеросклероза [197, 231]. Полученные данные отражают достоверное повышение уровня С-реактивного протеина в основной группе по сравнению с пациентами, не имеющими метаболического синдрома.

Сегодня не вызывает сомнения наличие тесной взаимосвязи между нарушениями углеводного и липидного обмена при инсулинорезистентности [24, 28, 49–51, 92, 229]. Изменения липидного спектра крови составляют наиболее характерное ядро синдрома ИР, поскольку в формировании остальных составляющих кардиоваскулярного риска участвуют и другие факторы. Например, в развитие АГ вовлечены нарушения гемодинамики, нейрогуморальной регуляции, дисфункция эндотелия. Ассоциирующаяся с инсулинорезистентностью патология обмена и транспорта липидов затрагивает изменение не только количества липопротеи-

новых частиц, но также их физико-химических свойств, состава и функциональной активности [15, 36, 189, 309].

При сравнительном анализе расчетных показателей инсулинорезистентности у больных ИБС, имеющих метаболический синдром, средние значения индексов HOMA-IR и FIRI существенно превышали аналогичные величины в группе сравнения и у здоровых лиц. Зарегистрированы достоверно более низкие по сравнению с контрольной группой значения индексов QUICKI и Belfiore. **Коронарный атеросклероз** у мужчин с метаболическим синдромом протекал на фоне более неблагоприятных показателей инсулинорезистентности по сравнению с женщинами, пациентами из группы сравнения и здоровыми лицами: выявлены достоверные межгрупповые различия средних значений индексов HOMA-IR, FIRI, Caro, QUICKI и Belfiore.

У больных основной группы исследования отмечено повышение средних значений гликированного гемоглобина, сывороточной концентрации глюкозы натощак и через 2 ч после гликемической нагрузки. В структуре нарушений углеводного обмена у пациентов с МС преобладало нарушение гликемии натощак. Необходимость сохранения обменного гомеостаза и оптимальных для кровоснабжения реологических свойств крови требует удаления из кровотока избыточных количеств липидов и углеводов. Этот процесс определяет активацию защитных систем организма и, по-видимому, может осуществляться различными путями. Известно, что купферовские клетки печени и тканевые макрофаги поглощают избыточные количества ЛПНП и ЛПОНП при их перекисном окислении. Захват модифицированных ЛПНП с помощью сэквенджер-рецепторов позволяет клетке аккумулировать большие количества липопротеинов, чем при соединении с высокоаффинными поверхностными рецепторами [102, 206, 221]. Но какие бы механизмы не были бы задействованы, одной из самых значимых с клинической точки зрения возможностей удаления из крови избытка липидов является их отложение в сосудистой стенке.

Модифицированные ЛПНП и ЛПОНП приобретают антигенные свойства и инициируют развитие аутоиммунных реакций, которым в настоящее время придается существенное значение в атерогенезе [37, 103, 194]. Стенки сосудов являются инсулиночувствительными. При оценке функционального состояния гормональной системы островкового аппарата поджелудочной железы у лиц с МС, вошедших в основную группу исследования, обнаружено достоверное повышение уровня базального инсулина. Можно полагать, что гиперинсулинемия, обеспечивая восстановление гомеостаза, способствует при этом проникновению липидов в стенки артерий и развитию атероматоза. Это подтверждают многочисленные экспериментальные исследования на лабораторных животных, а также тот факт, что активная инсулинизация, направленная на борьбу с микроциркуляторными осложнениями у больных сахарным диабетом, может парадоксально, а с нашей точки зрения естественно повышать риск поражения крупных сосудов [38–40, 65]. Иными словами, организм при метаболическом синдроме и связанных с ним коагуляционных и обменных нарушениях, защищая себя и восстанавливая гомеостаз в крови и тканях, создает «порочный круг», имеющий следствием прогрессирование атеросклероза.

Таким образом, результаты изучения показателей гомеостаза, состояния липидного и углеводного обмена свидетельствуют о наличии отличительных особенностей в группе больных ИБС с метаболическим синдромом:

- выявлено достоверное увеличение распространенности гиперлипидемии и дислипидемии (III тип и IV), установлено повышение индекса атерогенности, среднего уровня ТГ, ЛПОНП и аполипопротеина В, уменьшение средних значений сывороточной концентрации ЛПВП, аполипопротеина А<sub>1</sub>, отношения апо-А<sub>1</sub>/apo-В по сравнению с оптимальными показателями и значениями в группе ИБС;
- установлено значимое увеличение доли лиц с коагуляционными и воспалительными нарушениями на фоне атеро-

склероза коронарных артерий среди больных, имеющих метаболический синдром: укорочение протромбинового времени свидетельствует об активации внешнего каскада свертывания крови и указывает на повреждение сосудистой стенки; низкий уровень физиологических антикоагулянтов обусловлен расходом антитромбина-III **на предотвращение перехода протромбина в тромбин**; повышение содержания фибриногена и С-реактивного протеина увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти у лиц с коронарным атеросклерозом на фоне метаболического синдрома [197, 231, 272];

- снижение чувствительности периферических тканей к инсулину в основной группе исследования соответствует современной концепции метаболического синдрома, предполагающей обязательное наличие инсулинорезистентности при его диагностике;

- в структуре нарушений углеводного обмена у пациентов с МС отмечено преобладание нарушения гликемии натощак. При оценке функционального состояния гормональной системы островкового аппарата поджелудочной железы обнаружено достоверное повышение уровня базального инсулина. Выявленное постпрандиальное повышение глюкозы крови у лиц с метаболическим синдром увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от гликемии натощак [192, 304];

- коронарный атеросклероз у мужчин с МС протекает на фоне более неблагоприятных показателей инсулинорезистентности по сравнению с женщинами, пациентами из группы ИБС и здоровыми лицами: выявлены достоверные межгрупповые различия средних значений индексов HOMA-IR, FIRI, Caro, QUICKI и Belfiore;

- при проведении корреляционного анализа установлена взаимосвязь между структурно-функциональными характеристиками миокарда левого желудочка, кальцинозом коронарных артерий, дислипидемией и степенью инсулино-



резистентности: у больных ИБС, имеющих метаболический синдром, повышение уровня гликированного гемоглобина, усугубление ИР сопровождалось увеличением массы миокарда левого желудочка и его диастолической дисфункции. Выявлено наличие значимой прямой средней корреляционной связи между величиной кальциевого индекса, атерогенной дислипидемией, индексами HOMA-IR и FIRI.

### **6.3. Секреторная активность жировой ткани и гормональный статус лиц с метаболическим синдромом на фоне поражения коронарных артерий**

Одновременное наступление эры двух эпидемий: неинфекционной (прежде всего сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, гормонозависимых новообразований) и социальной (ожирения, курения, алкоголизма) делает изучение секреторной функции жировой ткани центром научных интересов врачей различных специальностей – кардиологов, эндокринологов, эпидемиологов, гигиенистов. Актуальность обсуждаемой темы определяется появлением все большего числа доказательств наличия причинно-следственной связи между избыточной массой тела и сердечно-сосудистыми заболеваниями [18, 132, 191, 270, 303]. Среди проблем, ассоциированных с изучением ЖТ, следует выделить увеличение доли лиц с избыточной массой тела в экономически развитых странах, вклад абдоминального ожирения в увеличение сердечно-сосудистой смертности среди лиц трудоспособного возраста, фетальное программирование (связь спектра заболеваний взрослого населения с особенностями внутриутробной динамики массы тела, скоростью ее дальнейшего увеличения), снижение прироста первичной заболеваемости после достижения 80–85-летнего возраста [15, 189, 241, 297]. Экспертами ВОЗ ожирение рекомендовано рассматривать в качестве одной из наиболее часто игнорируемых проблем современного здравоохранения, негативные последствия

которой для здоровья населения сопоставимы с влиянием курения [180, 186, 282]. По данным Фрамингемского исследования, артериальная гипертензия в сочетании с ожирением в 100% случаев предшествует развитию нарушений коронарного кровообращения [212].

Число найденных в ЖТ функциональных генов пока существенно превосходит список идентифицированных в ней белковых соединений, клиническое значение уже известных адипоцитокинов остается до конца не изученным и спорным [13, 299, 303]. Изменения гормонального статуса, степень ожирения и эндокринные особенности жировой ткани при различных соматических заболеваниях могут иметь важное, если не решающее, значение в ухудшении прогноза трудоспособности и жизни у лиц молодого и среднего возраста. Ясно также, что прежде чем говорить о научно обоснованном практическом применении превентивных и терапевтических мероприятий, необходимо иметь более четкое и полное представление о физиологии и патологии секреторной функции адипозного органа при заболеваниях, развивающихся на фоне избыточной массы тела. Жировая ткань активно участвует в регуляции функции клеток благодаря сложным взаимодействиям эндокринных, паракринных и аутокринных сигналов, вызывающих реакции во многих тканях, включая гипоталамус, поджелудочную железу, печень, скелетную мускулатуру, щитовидную железу, надпочечники. По литературным данным, лептин и инсулин определяют отрицательную обратную связь со структурами мозга, что позволяет поддерживать относительно постоянное количество ЖТ в организме [12, 160, 202, 289]. Развитие гиперлептинемии при метаболическом синдроме выходит за рамки участия этого гормона в патогенезе ожирения. Установлено, что уровень лептина, положительно коррелирующий с массой жировой ткани, является независимым фактором сердечно-сосудистого риска (М. А. Alpert, 2002). Показана не зависящая от ИМТ положительная корреляция между продукцией лептина, гиперинсулинемией и инсулинорезистент-

ностью [34, 150, 233]. Однако имеется несколько сообщений о том, что лептин способен повышать поглощение глюкозы адипоцитами [189].

Наряду с клиническими признаками метаболического синдрома у включенных в исследование больных основной группы выявлены выраженные изменения секреторной активности жировой ткани, что, по-видимому, создает дополнительные трудности в снижении массы тела и способствует быстрому развитию атеросклероза у данной категории пациентов. У лиц с МС отмечено повышение секреции лептина независимо от наличия и локализации жировых отложений, снижение сывороточной концентрации адипонектина, индекса отношения адипонектин : лептин. Доля больных ИБС, имеющих повышенное содержание лептина в крови, оказалась достоверно выше среди мужчин основной группы исследования, индекс отношения секретируемых адипоцитокинов был минимальным у пациентов с ожирением.

У пациентов с ишемической болезнью сердца установлено наличие достоверной прямой средней корреляционной связи между сывороточной концентрацией лептина, ИММЛЖ и уровнем С-реактивного протеина. Полученные результаты согласуются с литературными данными, описывающими гемодинамические изменения у лиц с ожирением. Повышение ОЦК и общего периферического сопротивления при ожирении приводит к дилатации левого желудочка. В соответствии с законом Лапласа расширение полости ЛЖ сопровождается увеличением напряжения его стенок. В результате развивается эксцентрическая гипертрофия миокарда, которая характеризуется высоким значением отношения радиус : толщина стенки и объем : масса миокарда левого желудочка. Изменения нормальной геометрии левого желудочка тесно сопряжены с состоянием нейрогормонального фона организма. При этом клинических исследований, ориентированных на изучение содержания в сыворотке крови адипоцитокинов и их роли в патогенезе сердечно-сосудистых за-

болеваний, в том числе коронарного атеросклероза, проводилось очень мало, и данные их противоречивы.

В настоящее время активно изучается биологическая роль адипонектина. Установлено, что при ожирении его концентрация в крови значительно понижается, в научной литературе встречаются данные о его способности тормозить развитие воспалительных процессов в организме и влиять на состояние сосудистой стенки [55, 103]. Y. Nakamura, K. Shimada (Japan, 2004), проведя клинические и биохимические исследования 123 пациентов, страдающих различными формами ишемической болезни сердца, установили, что концентрация адипонектина в крови больных ИБС резко снижена; во-вторых, снижение этого показателя у мужчин протекает почти в 2 раза интенсивнее, чем у женщин; в-третьих, наиболее активно концентрация адипонектина понижается при таких формах ишемической болезни сердца, как нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда [154]. Важно отметить, что при сахарном диабете, который нередко является компонентом метаболического синдрома, наблюдается аналогичное снижение концентрации адипонектина в крови [178, 188]. К сожалению, проведенные на сегодняшний день исследования не позволяют полностью раскрыть механизмы изменения уровня адипокинов в крови при поражении сосудов сердца, и поэтому еще многое предстоит сделать в данном направлении, особенно на молекулярном уровне. Однако главное уже установлено: *чем ниже концентрация адипонектина в крови, тем выше риск развития ишемической болезни сердца, нарушений коронарного кровотока и инфаркта миокарда.*

Средний уровень адипонектина у больных ИБС, имеющих метаболический синдром, был достоверно ниже, чем в группе сравнения и у здоровых лиц. Снижение секреции адипонектина, уменьшение соотношения адипонектин : лептин при метаболическом синдроме ассоциировалось с увеличением атеросклероза коронарных артерий, индекса массы миокарда левого желудочка, повышением уровня С-реак-

тивного белка, уменьшением содержания антитромбина-III, пороговой мощности нагрузки при выполнении ВЭП.

Литературные данные об изменении эндокринного статуса при метаболическом синдроме в основном касаются состояния секреторной функции поджелудочной железы и жировой ткани. Известно, что гормональные нарушения способствуют локализации жировых отложений преимущественно в висцеральной области, а также непосредственно или опосредованно – развитию инсулинорезистентности и метаболических нарушений [15, 189]. Средние величины сыровоточного уровня кортизола у больных ИБС находились в пределах колебаний нормативных показателей и не различались в группах исследования. Однако значения, превышающие норму, чаще встречались у пациентов с метаболическим синдромом. Полученные результаты, с одной стороны, позволяют исключить синдромальный генез абдоминального ожирения у больных ИБС, включенных в исследование; с другой стороны, наблюдаемые изменения, вероятно, указывают на патогенетическую взаимосвязь глюкокортикоидной функции надпочечников с метаболическим стрессом в организме.

В тиреоидном гормональном спектре у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом не выявлено существенных изменений, однако имеется тенденция к повышению уровня ТТГ. Прямая зависимость между уровнем тиреотропного гормона и атерогенных липопротеинов позволяет высказать предположение о влиянии повышения сыровоточной концентрации ТТГ при метаболическом синдроме на агрессивное течение и прогрессирование коронарного атеросклероза.

Таким образом, *при изучении гормонального статуса и секреторной активности жировой ткани у больных ИБС получены следующие результаты.*

В гипофизарно-тиреоидном гормональном спектре у пациентов с метаболическим синдромом отмечается тенденция к повышению уровня ТТГ. Прямая зависимость между

уровнем тиреотропного гормона и атерогенных липопротеинов позволяет высказать предположение о влиянии повышения сывороточной концентрации ТТГ при МС на агрессивное течение и прогрессирование коронарного атеросклероза.

Средние значения сывороточного уровня кортизола и тиреоидных гормонов находились в пределах колебаний нормативных показателей и не различались в группах исследования, что позволяет исключить синдромальный генез абдоминального ожирения у больных ИБС, включенных в исследование.

У больных с ишемической болезнью сердца и МС отмечаются повышение секреции лептина независимо от наличия и локализации жировых отложений, снижение сывороточной концентрации адипонектина, индекса отношения адипонектин : лептин.

Доля пациентов, имеющих повышенное содержание лептина в крови, оказалась достоверно выше среди мужчин основной группы исследования, индекс отношения секретруемых адипоцитокинов был минимальным у лиц с ожирением.

У больных ишемической болезнью сердца установлено наличие достоверной прямой средней корреляционной связи между сывороточной концентрацией лептина, ИММЛЖ и уровнем С-реактивного протеина.

Снижение секреции адипонектина, уменьшение соотношения адипонектин : лептин при метаболическом синдроме ассоциируются с повышением уровня С-реактивного белка, уменьшением содержания антитромбина-III, увеличением кальциноза коронарных артерий.

## **ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Над чем бы ни работал ученый, в результате всегда получается оружие.

*NN*

Хотя издание последних (четвертых) официальных рекомендаций IDF (2005 г.) **не приостановило дискуссии о несовершенстве существующих критериев МС и кластеров риска сердечно-сосудистых катастроф**, оно определило ряд клинически важных направлений. Одно из них – профилактические и терапевтические цели у больных МС, инсулин-сенситизирующие мероприятия и оптимизация гипотензивной терапии с учетом лидирующих патогенетических поломок [57, 107]. Абсолютным и неоспоримым доказательством важности разработки концепции метаболического синдрома является современная стилизация подходов к его лечению. До эпохи **G. Reaven и его последователей в клинической практике доминировали протоколы разрозненного влияния на каждый из компонентов МС**. Большею частью эти попытки с точки зрения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа не были успешными. Преимущество в лечении метаболического синдрома имеют те лекарственные препараты, которые способны повлиять одновременно на несколько звеньев патогенеза: углеводный и липидный обмен, массу тела, цифры артериального давления [35, 49, 54, 60].

*Главные цели лечения при метаболическом синдроме следующие.*

**Модификация образа жизни.** Модификация образа жизни остается обязательной и одной из главных составляющих всех современных лечебных технологий при метаболическом

синдроме как в случае наличия сахарного диабета 2-го типа, так и без лабораторных проявлений нарушений углеводного обмена (нарушения гликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе). Рекомендации по модификации образа жизни разрабатываются исходя из конкретной клинической ситуации (возраст пациента, особенности семейного анамнеза, спектр сопутствующих и ассоциированных заболеваний, величина ИМТ/наличие избыточного веса либо ожирения). Учитывается уровень индивидуальной подготовки, психологические особенности и возможность выполнения разрабатываемых рекомендаций.

*Изменение физической активности.* Модификация образа жизни включает ежедневную физическую активность умеренной интенсивности в виде ходьбы или иных видов аэробных упражнений (езда на велосипеде и пр.). Оговаривается важность достаточной продолжительности физической активности (не менее 30 мин, оптимально – 60 мин и более).

*Оптимизация питания.* Важный элемент модификации образа жизни – оптимизация питания. Рекомендации базируются на оценке конкретной клинической ситуации. Основные принципы рационального питания при МС и ассоциированной с ним патологии – умеренно редуцированный калораж, диетический режим направлен на ежемесячное и постепенное снижение веса (не более 3 кг/месяц). Важны рекомендации по распределению калоража в течение дня – оптимален прием основного количества калорий в первую половину дня.

*Рекомендуемое соотношение углеводов.* Незыблемо рекомендуемое соотношение углеводов, белков, жиров в суточном калораже – 50–55:30–35:15–20%. Обеспечение около 50% суточного калоража за счет сложных углеводов (каши, макаронные изделия из твердых сортов пшеницы, хлеб грубого помола) – основа здорового питания. Ограничиваются / исключаются легкоусвояемые углеводы.

*Рекомендуемые к исключению продукты.* Исключаются (у взрослых) либо минимизируются животные жиры, реко-



мендуется контроль за «скрытыми» жирами. Растительные жиры – в разумных количествах (учитывают, что 1 ст. ложка оливкового или подсолнечного масла – 100 ккал).

*Продукты, рекомендуемые к употреблению.* Обязательны рекомендации по ежедневному употреблению свежих овощей и фруктов (оптимально – 400–500 г ежедневно при отсутствии противопоказаний, в остальных случаях – исходя из рекомендаций гастроэнтеролога). Оптимальное количество клетчатки – не менее 15 г/сут.

**Снижение массы тела (TOMS, TOPH, ТАИМ).** Уменьшение веса на 5%, потребления жира (менее 30%), насыщенных жирных кислот (до 15%) наряду с увеличением физической активности (не менее 30–60 мин в день), потребление естественных антиоксидантов и клетчатки (до 15% на 1000 ккал) снижает риск развития СД 2-го типа на 58% [18, 75, 99].

**Коррекция гипергликемии и феномена инсулинорезистентности (UKPDS-34, ANS, STOP-NIDDM).** Достижение нормогликемии. Идеальные значения: тощаковая гликемия – 4,3–5,3 ммоль/л, постпрандиальная – менее 7,8 ммоль/л. Целевые уровни при проведении сахароснижающей терапии: тощаковая гликемия – 7,3 ммоль/л, постпрандиальная – менее 7,8 ммоль/л.

**Гиполипидемическая терапия (4S, HPS).**

**Антигипертензивные средства (CAPPP, HOPE, ALMAZ).** Достижение и поддержание целевых уровней артериального давления – менее 130/85 мм рт. ст. (< 120/75 мм рт. ст. в случае СД 2-го типа) – остается обязательным условием адекватности проводимого комплексного лечения МС и профилактики его осложнений [5, 108, 269].

**Заместительная гормональная терапия** при менопаузальном метаболическом синдроме (WISDOM, 2007).

**Дезагрегантная терапия «по требованию».**

**Уточнение нейроиммуноэндокринных и адипоцитокинных механизмов инсулинорезистентности** способствовало рационализации лечебных подходов при МС и появлению новых классов лекарственных средств.

## 7.1. Лечение ожирения

Теоретически снизить избыточный вес нетрудно. Если уменьшить калорийность пищи на 250 ккал в день и одновременно на 250 ккал в сутки повысить физическую активность, то в итоге за неделю можно «недосчитаться» 3500 ккал, что приведет к потере 12 кг массы тела за год. Но в действительности путь снижения лишнего веса достаточно сложен. Основное правило, которым нужно руководствоваться, заключается в постановке реально выполнимых задач. Многоцентровые рандомизированные исследования демонстрируют, что снижение веса даже на 5–10% достоверно уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета у тучных людей. Поэтому сейчас первичной целью считается именно такое небольшое снижение веса. Можно похудеть на 20 кг за месяц, как гласят рекламные ролики, но этот подход обречен на провал: снижение уровня лептина из-за резкого похудения приведет к компенсаторному увеличению приема пищи и повторной прибавке веса [12, 13, 15, 35].

В основе современных представлений лежит признание хронического характера ожирения и, следовательно, необходимости *долгосрочного лечения*.

Вторым принципом является использование сравнительно *безопасных методов лечения* (не более опасных, чем само заболевание).

Существующие подходы к лечению ожирения подразделяют на немедикаментозные методы (низкокалорийная диета, повышение физической активности), применение лекарственных препаратов и оперативные вмешательства (липосакция, гастропластика). Клинически значимым является уменьшение массы тела на 5–10% от исходной [12,18,177].

Следует поощрять аэробную физическую активность средней интенсивности общей длительностью 30–60 мин, предпочтительно ежедневно, дополненную увеличением повседневной обычной двигательной активности (бытовая нагрузка,

работа в саду, прогулка во время обеденного перерыва). Можно увеличить суммарное время, потраченное на физическую работу, если возвращаться к ней несколько раз в день. Полезно выполнение упражнений на преодоление сопротивления два дня в неделю, показаны программы двигательной реабилитации под наблюдением медицинского персонала [31, 49, 60].

По причине, которая не вполне ясна, у лиц с инсулинорезистентностью и их родственников снижена толерантность к физической нагрузке. Степень энергозатрат в игровых видах спорта во многом зависит от активности участника, поэтому тучные люди, даже принимая участие в игре, остаются сравнительно малоподвижными.

Однако при ожирении трудно добиться стойкого снижения массы тела только за счет исключения определенных видов продуктов и повышения двигательной активности. Важной составляющей терапии по улучшению качества жизни пациентов с ожирением является фармакотерапия заболевания.

**Медикаментозная терапия** должна быть назначена в следующих случаях:

- 1) ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>;
- 2) ИМТ  $> 27$  кг/м<sup>2</sup> и наличие факторов риска (СД, АГ, дислипидемия, в том числе в семейном анамнезе);
- 3) при недостаточной эффективности изменения образа жизни на протяжении 12 недель.

Основные требования к медикаментам, используемым для лечения ожирения, – предшествующее клиническому экспериментальное изучение, «открытая» формула, известный состав. Растительное происхождение вещества не делает его лишенным химической активности. «Волшебный» набор трав не может рассматриваться у лиц с МС как реальная альтернатива грамотной медикаментозной терапии [12, 75, 99, 107].

К лекарственным средствам для уменьшения избыточной массы тела предъявляются следующие основные требования (Raj S. Padwal, Sumit R. Majumdar, 2007):

- они должны способствовать клинически значимому уменьшению массы тела и снижению риска возникновения связанных с ожирением заболеваний;

- соотношение польза:риск при их применении должно быть оптимальным.

У лиц с МС патогенетически оправдано использование **немедикаментозных методов и орлистата** (P. Hollander, L. Sjoström, 1998). *Орлистат (ксеникал)* блокирует всасывание жиров в кишечнике, конкурируя с кишечными липазами, нарушает расщепление значительного количества поступающих с пищей триглицеролов до свободных жирных кислот и моноглицеролов, способствует выведению из организма около 30% жиров, поступающих с пищей.

Результаты применения орлистата в комбинации с энергетически сниженной диетой были оценены в мультицентровом рандомизированном параллельном исследовании (X-PERT) пациентов из 23 клинических центров разных стран (Австрии, Германии, Бельгии, Канады, Бразилии, Франции, Швейцарии, Мексики, Австралии) (H. Toplak, O. Ziegler et al., 2005). Наиболее значимое уменьшение массы тела происходило в первые 4 недели – около 4 кг. Дальнейшее уменьшение массы тела (около 2 кг) отмечали на 4–8-й неделе, далее – на 8–12-й. У половины пациентов установлено уменьшение массы тела на 10% и более.

Важным обстоятельством является получение клинически достоверных результатов по снижению артериального давления и уровня общего холестерина. В исследовании X-PERT у пациентов с артериальной гипертензией установлено достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления и уровня общего холестерина. Эксперты данного исследования ссылаются также на результаты метаанализов пяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, согласно которым уменьшение массы тела при лечении орлистатом ассоциировано со снижением показателей артериального давления, уровня холестерина в крови, уровня глюкозы в крови натощак, снижением риска развития сахарного диабета 2-го типа.

Применение ксеникала позволяет снизить:  
уровень триглицеролов в сыворотке крови;  
уровень холестерина в сыворотке крови;  
уровень глюкозы в крови натощак;  
риск возникновения сахарного диабета 2-го типа;  
риск развития артериальной гипертензии.

Перечисленные свойства создают возможность для снижения дозы препаратов, предназначенных для лечения артериальной гипертензии, а также пероральных гипогликемизирующих средств. В странах Европы и в США специалисты рекомендуют назначать орлистат пациентам не только в целях уменьшения избыточной массы тела, но и как дополнительное средство в терапии сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и гиперхолестеролемии [183, 269].

Важным аспектом лечения ожирения и избыточной массы тела является возможность сохранения достигнутых в ходе терапии результатов. Именно для ожирения насущной проблемой стала кратковременность успеха и стремительность возвращения «потерянных» килограммов. О чем же свидетельствуют по этому поводу данные клинических исследований в отношении ксеникала? Авторы исследования X-PERT приводят результаты двух мультицентровых рандомизированных исследований пациентов с избыточной массой тела и ожирением. По данным двух мультицентровых рандомизированных исследований, у пациентов, потерявших  $\geq 5\%$  веса в течение первых 3 месяцев лечения, отмечалась стабилизация массы тела в последующие 2 года [15, 75].

Таким образом, ксеникал (орлистат) обеспечивает избавление от избыточной массы тела во время терапии, стойкий эффект после ее окончания, клинически подтвержденное замедление увеличения массы тела в течение 2 лет после окончания курса приема препарата. Отсутствие системного эффекта сводит к минимуму количество противопоказаний. Использование орлистата обязательно требует ограничения жира в диете. Нарушение этого условия ведет к стеаторее, при которой увеличивается вероятность потери жирораство-

римых витаминов. Следует серьезно отнестись к правилам приема препарата, так как их соблюдение гарантирует безопасность и эффективность лечения. Безопасность орлистата определяется прежде всего его малой абсорбционной способностью и максимальной концентрацией активного ингредиента не в крови, а в кишечнике, что исключает возникновение серьезных системных осложнений.

**Сибутрамин (меридиа)**, действие которого основано на активации центральных норадренэргических и серотонинэргических структур, отвечающих за формирование чувства насыщения, периферических  $\beta_3$ -адренорецепторов, усиливающих липолиз, существенно расширяет терапевтические возможности в лечении ожирения.

**Инсулинсенситизаторы.** Группа инсулинсенситизаторов расширилась в последние годы как за счет реабилитации «старых» препаратов из группы бигуанидов (метформин), так и появления сравнительно новых – глитазонов, а также в результате получения доказательств «инсулинсенситизирующих» эффектов у гипотензивного препарата из группы сартанов – антагониста рецепторов ангиотензина II 1-го типа телмисартана, а также у гипотензивных препаратов из группы агонистов имидазолиновых рецепторов – моксонидина и рилменидина.

**Бигуаниды (метформин)**, см. параграф 7.3). Метформин неактивен в отношении  $\beta$ -клеток, не содержит гипогликемизирующих компонентов (не является сахароснижающим препаратом как таковым), не стимулирует секрецию инсулина, не снижает уровень гликемии у лиц без СД, уменьшает интенсивность процессов глюконеогенеза и содействует снижению тощачковой гипергликемии, потенцирует нормализацию постпрандиальных величин гликемии, увеличивает чувствительность периферических тканей к инсулину, снижает окисление жирных кислот. Основные эффекты метформина – торможение интенсивности процессов глюконеогенеза и скорости образования глюкозы печенью, уменьшение явлений инсулинорезистентности (как в печени, так

и на периферии), в том числе за счет индукции образования транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4) и улучшения утилизации глюкозы на периферии, снижение базальной гиперинсулинемии. Глюкозонормализующее действие метформина реализуется в основном через образование инсулинрецепторного субстрата (IRS) 2. Наиболее высокая концентрация IRS-2 регистрируется в печени; в мышцах – выше IRS-1. Метформин усиливает транслокацию GLUT-1 в плазматической мембране клеток печени, несколько в меньшей степени GLUT-4 в мышцах.

В начале лечения возможны гастроинтестинальные побочные эффекты метформина (метеоризм, тошнота, жидкий стул, металлический привкус во рту). Их вероятность минимизируется при старте терапии с низких доз и соблюдении режима титрации. Индивидуальная непереносимость в случае назначения оригинальных препаратов регистрируется редко. Число лиц с индивидуальной непереносимостью обычно не превышает 15% от общего числа больных, принимающих метформин [8].

Основные рекомендации по снижению риска развития побочных эффектов препаратов метформина: начинать лечение с низких доз (500 мг/сут во время или после ужина). Желательно ознакомить пациента с возможными диспептическими проявлениями, разработать план по увеличению дозы. Титрацию препарата производить каждые 3–7–14 дней; установить лечебную дозу (у взрослых 2000–2500 мг/сут); препарат принимать с пищей либо после еды, соблюдать режим приема.

Важно учитывать простые истины: на риск развития лактатацидоза не влияют ни длительность лечения, ни дозировка метформина, ни возраст и пол пациента. Однако вероятность лактатацидоза возрастает при почечной либо печеночной недостаточности, злоупотреблении алкоголем либо алкоголизме, в случае гипоксии, включая легочную и сердечную недостаточность (обычно тяжелые).

Исходя из современных позиций, допускается включение препаратов метформина в комплексную терапию больных с выраженной инсулинорезистентностью (в том числе для потенцирования действия сахароснижающих препаратов и препаратов инсулина) в случае легкой и средней тяжести сердечной и легочной недостаточности при наличии возможности регулярного мониторинга уровня лактата крови (не реже раза в 3 дня) [31, 54].

Назначение метформина противопоказано при нарушениях функции почек и печени, планируемом применении контрастных веществ, предстоящих серьезных хирургических вмешательствах, клинически выраженных проявлениях острых и хронических заболеваний, связанных с гипоксией (острая сердечная и дыхательная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт), наличии лактатацидоза в анамнезе, при хроническом алкоголизме.

Побочные эффекты встречаются у 15–20% больных, получающих лечение метформином: неспецифический абдоминальный дискомфорт, металлический привкус, тошнота, рвота, анорексия и диарея, позже может присоединиться нарушение всасывания в кишечнике солей. Нарушения обычно транзиторны. До 5% больных не переносят метформин из-за диареи. Возможно снижение абсорбции цианокобаламина (V-B12) в дистальном отделе подвздошной кишки (у 30% больных, длительно – более 4–5 лет получающих метформин). Субнормальный уровень V-B12 регистрируется у менее чем 10% больных, что во многом обусловлено нарушениями абсорбции фолиевой кислоты и недостаточным ее содержанием в рационе.

Метформин потенцирует гипогликемизирующее действие производных сульфонилмочевины (ПСМ), глитазонов и препаратов инсулина. Циметидин конкурирует с метформином за транспортную систему в почечных канальцах, что может снижать экскрецию метформина (следует иметь в виду необходимость уменьшения дозы метформина при приеме этих двух препаратов). Потенциально возможно ожидать взаимо-



действия метформина с другими катионными препаратами, элиминируемыми из организма путем канальцевой секреции. Минимальны фармакокинетические изменения при одновременном приеме метформина и фуросемида либо нифедипина.

**Глитазоны.** Потенциальные преимущества глитазонов для сердечно-сосудистой системы: улучшение гликемического контроля и эндотелиальной функции, позитивные липидные эффекты и снижение явлений липотоксичности, возрастание кардиальной чувствительности к инсулину, снижение постинфарктного моделирования желудочков и интенсивности рестенозирования, неспецифические противовоспалительные эффекты.

Рассматриваются следующие факторы риска сердечной недостаточности у больных при терапии глитазонами: наличие катамнеза сердечной недостаточности, предшествующего инфаркта миокарда или болезней миокарда, артериальной гипертензии с длительным отсутствием достижения целевых уровней АД, левожелудочковой гипертрофии, болезни аорты или митрального клапана, преклонный возраст ( $> 70$  лет), длительный диабет с отсутствием клинικο-метаболической компенсации, существующий ранее отек либо текущее лечение петлевыми диуретиками, развитие отека или увеличение веса как следствие терапии глитазонами, параллельное применение препаратов инсулина, хроническая почечная недостаточность (креатинин  $> 300$ /ммоль/л).

**Липосакция** пропагандируется пластическими хирургами и приветствуется больными как одномоментное решение эстетических проблем, но многоцентровые исследования демонстрируют, что вес, потерянный таким образом, восстанавливается при отсутствии изменения стиля жизни [177].

Поскольку при тяжелом ожирении (ИМТ  $> 40$  кг/м<sup>2</sup>) риск внезапной смерти увеличивается в 15–30 раз, приходится для этого контингента рассматривать и такие варианты лечения, как **редуцированная диета** (800 ккал/сут), **гастропластика** или **обходное шунтирование желудка** [110].

## 7.2. Коррекция нарушений углеводного обмена

Результаты исследования UKPDS подтвердили важность адекватной и своевременной гипогликемической терапии при метаболическом синдроме. Медикаментозное лечение при МС следует начинать при недостаточной эффективности диетотерапии, уровне гликозилированного гемоглобина более 6,5% и глюкозы в плазме крови натощак более 6,0 ммоль/л. На основании результатов многочисленных крупномасштабных исследований можно с уверенностью говорить о том, что назначение **метформина, диабетона, аскарбозы** (см. параграф 7.3) при МС позитивно воздействует не только на состояние углеводного обмена, но и на основные факторы сердечно-сосудистого риска – избыточную массу тела, липидный спектр крови и артериальную гипертензию [5, 35, 38, 54, 65, 106, 269]. **Тиазолидиндионы** (см. параграф 7.3) – относительно новый класс препаратов, снижающий ИР мышечной и жировой ткани, но имеющий ряд серьезных побочных эффектов. От применения троглитазона пришлось отказаться, несмотря на его высокую эффективность в отношении коррекции ИР, из-за гепатотоксичности, появления отеков, анемии, увеличения массы тела. Крупномасштабные исследования с пиоглитазоном и розиглитазоном будут завершены в 2008 г. [39, 285].

## 7.3. Современные принципы лечения сахарного диабета 2-го типа

Наблюдаемый повсеместно рост случаев сахарного диабета 2-го типа, «тревожная пропорция» больных, не достигающих рекомендуемых целей лечения, драматическое омоложение СД 2-го типа с возраста более 65 лет до 25–60 лет предопределили более активные подходы к лечению данной патологии. Ранее, в 2006 г., был впервые представлен первый интернациональный консенсус ADA и EASD по оптимизации

ции лечения СД 2-го типа, затем в 2007 г. – новый интернациональный консенсус «Стандартизация и упрощение подходов к терапии СД 2-го типа». Ранее имели место различия в рекомендуемых целевых уровнях HbA1c в Европе (< 6,5%) и США (< 7%). Итоговое решение консенсуса 2007 г. заключается в достижении уровней гликированного гемоглобина (HbA1c), которые должны приближаться как можно ближе к недиабетическим значениям – как минимум быть  $\leq 7\%$ .

**Единые рекомендации по ведению больных СД 2-го типа (ADA-EASD-IDF, 2007).** **Этап 1.** Старт лечения осуществляется с назначения препаратов метформина и одномоментного проведения коррекции образа жизни (физическая активность и диетический режим). После 2–3 месяцев, если HbA1c остается  $\geq 7\%$ , рекомендуется перейти ко второму этапу. **Этап 2.** Особенности этого этапа – отсутствие четкого консенсуса в отношении выбора второго препарата после метформина. Предлагается выбор от базального инсулина, что является новым направлением, до производных сульфонилмочевины или глитазонов, представляющих традиционный подход, т. е. проводится комбинированная терапия и помимо метформина в схему включается препарат из указанных выше групп.

В международном руководстве ADA-EASD-IDF (2007) обращается внимание на то, что уровни HbA1c у конкретного больного должны учитываться при выборе препарата. Назначение базального инсулина оправдано при значениях HbA1c более 8,5%. Если после 2–3 месяцев выполнения терапии 2-го этапа HbA1c остается выше 7%, рекомендуется перейти к этапу 3.

**Рационализация выбора комбинаций.** Общеизвестным считается факт, что с течением времени большинству больных будет необходимо принимать более одного лекарственного средства. Когда в схему лечения вводится второй препарат, следует учитывать синергизм комбинации препаратов. Сочетание метформина с производными сульфонилмочевины либо с инсулином дает выраженное потенцирова-

ние гипогликемизирующего действия и улучшение чувствительности тканей к эндогенному либо экзогенному инсулину. Комбинация метформина и глитазонов тоже демонстрирует позитивные изменения и синергизм действия, однако последнее сочетание оказалось не столь успешным, как рассчитывали ранее. Безупречен эффект при комбинации препаратов инсулина и метформина, инсулина и производных сульфонилмочевины, инсулина и глитазонов. Продолжаются накапливаться клинические данные, и в последующем, возможно, будут уточнены схемы лечения.

**Простой путь включения в схему лечения базального инсулина.** Наиболее рациональным началом комбинированной терапии считается введение подкожно вечернего или утреннего инсулина длительного действия либо вечернего инсулина средней продолжительности действия. Ориентировочные дневные дозы для старта – 10 ЕД или 0,2 ЕД/кг массы тела.

**Принципы титрации.** Если величина тощаковой гликемии более 10 ммоль/л, то, согласно материалам консенсуса, рекомендуется увеличение дозы инсулина длительного действия на 4 ЕД в 3 дня. У пожилых пациентов и при базальной гликемии менее 10 ммоль/л оправдан следующий режим титрации: увеличение дозы на 2 ЕД каждые 3 дня до гликемии натощак 3,89–7,22 ммоль/л. Целевыми значениями гликемии натощак признаны показатели 3,89–5,30 ммоль/л. В случае гипогликемии или гликемии натощак менее 3,89 ммоль/л рекомендуется снизить вечернюю дозу инсулина на  $\geq 4$  ЕД, или на 10% от суточной, если последняя более 60 ЕД/сут. На фоне введения инсулина контроль HbA1c рекомендуется выполнять каждые 3 месяца.

На фоне титрации дозы инсулина обязателен ежедневный самоконтроль уровня глюкозы крови (натощак и выборочно – при «непонятном» самочувствии или гипогликемии). Расчеты при титрации доз основываются на мониторинге измерений гликемии в капиллярной плазме крови. Показатели периодически должны перепроверяться по венозной плазме.

При отсутствии достижения целевых уровней гликированного гемоглобина ( $HbA1c \geq 7\%$ ) после последующих 2–3 месяцев лечения показано интенсифицирование инсулинотерапии и переход к 3-му этапу.

**Этап 3.** Если гликемия натощак в пределах целевых уровней, но значения  $HbA1c \geq 7\%$ , то рекомендуется контроль величины гликемии перед едой и добавление одной прандиальной подколки инсулина короткого действия перед выбранным приемом пищи. Так, добавляют одну подколку короткого или ультракороткого инсулина перед завтраком, если «предланчевый» уровень гликемии выше целевого, или перед «ланчем», если предобеденный уровень гликемии выше целевого. Подколку делают перед обедом, если перед отходом ко сну уровень гликемии выше целевого. В случае сохранения нецелевых уровней  $HbA1c (> 7\%)$  после эффективной титрации доз инсулина добавляют вторую прандиальную подколку, далее третью подколку короткого инсулина и проводят базис-болюсную инсулинотерапию.

Новыми в консенсусе 2007 г. являются следующие положения:

- минимизация задержек внесения изменений в схему лечения при отсутствии достижения целевых уровней гликемии;
- достижение и поддержание целевых уровней гликемического контроля;
- быстрое включение новых препаратов и переход на новые режимы лечения, когда  $HbA1c \geq 7\%$ ;
- своевременная базальная инсулинотерапия для больных, не достигших  $HbA1c < 7\%$ .

Многочисленные доказательства исключительного вклада даже умеренной гипергликемии в катастрофическое прогрессирование сосудистых и иных осложнений сахарного диабета нашли отражение в данном консенсусе. СД 2-го типа – прогрессирующее заболевание со стойко ухудшающейся гипергликемией, поэтому для достижения целей

терапии включение/добавление в схему лечения дополнительных препаратов является правилом, а не исключением. В связи с этим новое руководство было разработано для более эффективного и быстрого лечения больных СД 2-го типа.

## **Сахароснижающие препараты**

**Производные сульфонилмочевины 2-й и 3-й генераций.** Основное показание для назначения производных сульфонилмочевины – СД 2-го типа, который в 80% случаев является компонентом метаболического синдрома, при неэффективности модификации образа жизни (диетотерапия и физические упражнения) и монотерапии инсулинсенситизаторами (метформин, глитазоны).

Механизм действия производных сульфонилмочевины связан с их влиянием на  $\beta$ -клетки островков поджелудочной железы. На мембране  $\beta$ -клеток препараты сульфонилмочевины связываются со специфическими сульфонилмочевинными рецепторами (SUR), которые являются компонентом АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов. Большинство производных взаимодействуют с белком молекулярной массой 140 кДа (SUR-1), а препарат 3-й генерации глимепирид связывается с белком молекулярной массой 65 кДа (SUR-X). Помимо SUR-1 в состав  $K^+$ -канала входит еще и внутримембранная субъединица Kir 6.2, которая отвечает за транспорт ионов калия. В случае активации сульфонилмочевинных рецепторов  $\beta$ -клеток происходит закрытие АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов и деполяризация мембран  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Из-за деполяризации клеточных мембран происходит открытие  $Ca^{2+}$ -каналов и ионы кальция начинают поступать внутрь  $\beta$ -клеток. В результате происходят высвобождение запасов инсулина из внутриклеточных гранул и выброс инсулина в кровь. Таким образом, применение производных сульфонилмочевины оправдано только у лиц с функционирующими  $\beta$ -клетками.

Наибольшим сродством к АТФ-зависимым  $K^+$ -каналам Р-клеток обладает глибенкламид, который имеет наиболее выраженный сахароснижающий эффект среди всех препаратов сульфонилмочевины.

Экстрапанкреатические эффекты производных сульфонилмочевины в целом не играют глобальной роли в лечебном действии препаратов данной группы. Однако при индивидуализированном подходе к выбору лекарственного средства учитываются эти характеристики. Известен нефропротективный эффект гликвидона/глюренорма. Получены новые доказательства органопротективных качеств гликлазида MR и достоверного снижения риска микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. За счет улучшения параметров углеводного и липидного обмена практически все производные сульфонилмочевины в той или иной степени повышают чувствительность тканей к инсулину, но у глимепирида отмечено, пусть и в небольшой степени, возрастание числа рецепторов инсулина и транспортеров глюкозы в мышечной и жировой тканях.

Для достижения целей метаболического контроля эффективны комбинации производных сульфонилмочевины как с метформинном, так и с инсулином, глитазонами. Недопустимо сочетание производных сульфонилмочевины с метиглинидами.

Прием производных сульфонилмочевины диктует необходимость тщательного мониторинга гликемии (тощакковой и выборочно в течение суток при гипогликемических состояниях) и уровня гликированного гемоглобина/HbA<sub>1c</sub> (1 раз в месяц при титрации дозы препаратов, далее 1 раз в 3 месяца); контроля числа лейкоцитов и тромбоцитов в общем анализе крови при старте терапии и показателей печеночной функции.

Производные сульфонилмочевины 2-й и 3-й генераций не должны применяться больными СД 1-го типа; в случае диабетической комы, кетоацидоза; при гиперчувствительности к препаратам сульфонилмочевины либо субстанциям-напол-

нителем в таблетке; при почечной недостаточности (из производных сульфонилмочевины разрешен только гликвидон) и печеночной недостаточности; при развитии инсулиновой недостаточности; в случае беременности, лактации (эмбриотоксичность, тератогенность, проникает в молоко матери); тяжелой соматической патологии (в том числе при обширных ожогах, травмах); состояниях, сопровождающихся нарушением всасывания пищи и развитием гипогликемии (инфекционные заболевания); при лейкопении.

Потенцирование гипогликемизирующего действия производных сульфонилмочевины может быть обусловлено отсутствием мотивации больного (низкий образовательный уровень, невозможность кооперации с врачом, пожилой возраст); недостаточным питанием, нерегулярными приемами пищи либо длительными периодами голодания; изменениями в диете; дисбалансом в физической активности и приеме углеводов; в случае приема алкоголя (особенно в сочетании с легким перекусом); при нарушении почечной функции; тяжелых нарушениях печеночной функции.

При приеме производных сульфонилмочевины возможны гипогликемии, транзиторные нарушения зрения на фоне колебаний гликемии; диспептические явления (жалобы на подташнивание, рвоту, диарею, тяжесть в абдоминальной области либо боль). Зарегистрированы случаи повышения уровня печеночных ферментов, холестаза с механической желтухой и ятрогенным гепатитом (обычно прекращаются после отмены препарата).

Аллергические реакции наблюдаются редко, тем не менее возможны реакции гиперчувствительности со стороны кожных покровов (зуд, высыпания, крапивница), общие реакции, включая анафилактический шок. В ряде ситуаций сохраняется вероятность перекрестной аллергии на другие препараты сульфонилмочевины и дериваты сульфонилмочевины. Описаны случаи фотосенсибилизации, аллергического васкулита. Реакции со стороны крови регистрируются редко. Их вероятность выше в первые 3–6 месяцев приема



производных сульфонилмочевины. Зарегистрированы случаи умеренной и тяжелой тромбоцитопении, лейкопении, эритроцитопении, агранулоцитоза, гемолитической анемии, панцитопении. Встречаются единичные случаи снижения концентрации натрия в сыворотке крови.

*Взаимодействие с лекарственными препаратами.* Известен ряд лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с производными сульфонилмочевины при их параллельном применении. Усиливать гипогликемическое действие производных сульфонилмочевины могут нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы МАО, окситетрациклин, ингибиторы АПФ, клофибрат, циклофосфамид и его производные, сульфонамиды и другие антибиотики, подавляющие процесс выведения, другие противодиабетические препараты, инсулин. Физическое утомление и стресс могут усиливать гипогликемическое действие. Блокаторы  $\beta$ -рецепторов, иные симпатолитические препараты (включая клонидин), резерпин, гуанетидин могут маскировать симптомы гипогликемии.

Уменьшение сахароснижающего действия производных сульфонилмочевины возможно при использовании глюкокортикоидов, ряда контрацептивных препаратов, симпатомиметиков, гормонов щитовидной железы, диуретиков (тиазидные и петлевые), диазоксида, фенотиазина, никотиновой кислоты. За счет индукции печеночных ферментов подобные эффекты возможны при одновременном приеме рифампицина и фенитоина. Разнонаправленные эффекты описаны для циметидина и ранитидина, алкоголя (в случае последнего чаще имеют место тяжелые гипогликемии).

**Глибенкламид.** Глибенкламид (коммерческие названия – Манинил 5, Манинил 3,5, Манинил 1,75 мг, в комбинации с метформином – препарат Глибинез 850) является производным сульфонилмочевины 2-го поколения.

Глибенкламид как гипогликемизирующее производное сульфонилмочевины 2-й генерации обладает панкреатическим и внепанкреатическим эффектами. Стимулирует секре-

цию инсулина путем снижения порога раздражения глюкозой  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, повышает чувствительность к инсулину и степень его связывания с клетками-мишенями, увеличивает высвобождение инсулина, усиливает влияние инсулина на поглощение глюкозы мышцами и печенью, тормозит липолиз в жировой ткани. Действует во второй стадии секреции инсулина. Оказывает умеренное гипополипидемическое действие, снижает тромбогенные свойства крови.

*Фармакокинетика.* Гипогликемический эффект микро-низированной формы глибенкламида развивается через 2 ч и длится 12 ч. Биодоступность глибенкламида в микро-низированной форме составляет 100%, за счет микро-низации быстрее абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, что позволяет принимать эту форму препарата перед едой. Глибенкламид почти полностью метаболизируется в печени с образованием двух неактивных метаболитов, один из которых выводится почками, а другой – с желчью.

*Титрация дозы.* Стартовая доза глибенкламида зависит от возраста больного, величины гликемии натощак и пост-прандиальных значений гликемии (через 2 ч после еды), уровня HbA<sub>1c</sub>. Принимают во внимание возраст больного, наличие и спектр микро- и макрососудистых осложнений диабета у конкретного больного. Оптимально применение только микро-низированных форм глибенкламида для снижения риска резких колебаний гликемии и развития гипогликемий. Средняя суточная доза колеблется от 1,75 до 3,5 мг для микро-низированных форм глибенкламида; для не-микро-низированных форм препарата – от 2,5 до 15 мг при кратности приема 1–3 раза в сутки за 20–30 мин до еды. Дозы более 15 мг/сут не увеличивают выраженность гипоглике-мического действия. Начальная доза у пожилых пациентов – 1 мг/сут. Суточная доза повышается каждые 5–6 дней на 2,5 мг до достижения целей контроля гликемии. При отсутствии компенсации в течение 4–6 недель приступают к изменению комбинированной терапии с возможным решением вопроса

о старте инсулинотерапии. В случае планирования хирургических вмешательств также необходимо учитывать возможность применения препаратов инсулина.

Больные должны быть предупреждены о повышенном риске возникновения гипогликемии в случаях приема этанола (возможны дисульфирамоподобные реакции с тошнотой, рвотой и болями в животе, головной болью), при голодании, а также при сочетанном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Во время лечения препаратами глибенкламида не рекомендуется длительно пребывать на солнце. Необходима коррекция дозы глибенкламида при физическом и эмоциональном напряжении, изменении режима питания. Клинические проявления гипогликемии могут маскироваться при приеме  $\beta$ -адреноблокаторов, клонидина, резерпина, гуанетидина. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

К достоинствам препарата следует отнести большой опыт его применения и знание как сильных, так и слабых сторон. Глибенкламид является «золотым» стандартом гипогликемизирующего действия, однако высокие риски гипогликемий – также отличительная особенность немикронизированных форм препарата. Для больных СД 2-го типа с наличием кардиальной патологии и пожилых лиц должны применяться только микронизированные формы глибенкламида, позволяющие уменьшить вероятность гипогликемических реакций.

*Побочные эффекты глибенкламида.* Описаны диспептические явления (тошнота, диарея, ощущение тяжести в эпигастрии) и нарушения функции печени (холестаз); нарушения кроветворения (гипопластическая или гемолитическая анемия, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения). Со стороны центральной и периферической нервной системы возможны повышенная утом-

ляемость, головная боль, слабость, головокружения, парезы, нарушения чувствительности. Из аллергических реакций чаще встречаются кожные высыпания, зуд, фотосенсибилизация. Описаны случаи поздней кожной порфирии, изменения вкусовых ощущений, лихорадки, артралгий, нарастания протеинурии. Следует иметь в виду возможность увеличения веса на фоне приема глибенкламида.

**Гликвидон** (коммерческое название глюренорм). Форма выпуска – таблетки по 30 мг. Производное сульфонилмочевины 2-го поколения. Гипогликемизирующее действие гликвидона начинается через 60–90 мин после перорального приема и достигает своего пика через 2–3 ч. Продолжительность действия – 8–10 ч, т. е. гликвидон можно рассматривать как препарат краткосрочного действия, что и определяет целесообразность назначения данного производного сульфонилмочевины больным СД 2-го типа с повышенным риском развития гипогликемических реакций, например для пожилых лиц, больных с нарушением функции почек.

*Фармакокинетика.* Гликвидон обладает сильным свойством связывания с протеинами, содержащимися в плазме (> 99%). Независимо от способа назначения и объема вещества анализ мочи показывает в среднем лишь 5% метаболизма дозы. Даже после неоднократного назначения препарата его выведение через почки является минимальным. Высокие концентрации препарата и его сахароснижающий эффект совпадают с постпрандиальным повышением гликемии после приема пищи. В результате быстрой метаболизации в печени концентрация гликвидона в крови снижается, что уменьшает риск гипогликемических состояний между приемами пищи.

Гликвидон полностью подвергается метаболизму благодаря элементарным реакциям гидроксипации и деметилации, которые катализируются печеночными ферментными системами с большим запасом. Продукты метаболического обмена в основном выводятся через желчную систему вместе с калом. Лишь небольшая доля продуктов обмена выво-

дится через почки. Независимо от способа назначения и объема вещества анализ мочи показывает в среднем лишь 5% метаболизма дозы. Даже после неоднократного назначения гликвидона выведение препарата через почки является минимальным. У больных СД 2-го типа с почечной недостаточностью после назначения многократной дозы препарата изменения механизма его выведения не отмечено. Опасность накопления вещества и его продуктов отсутствует. Продукты обмена, содержащиеся в крови, не имеют фармакологического действия и не влияют на уровень гликемии. Согласно фармакологическим исследованиям, гликвидон и продукты его обмена не проникают через гематоэнцефалический барьер или плаценту.

Поскольку выведение препарата через почки является ничтожно малым, нарушение почечной функции или диабетическая нефропатия у больных диабетом являются показаниями для первичного лечения гликвидоном. Назначение гликвидона больным, имеющим заболевание печени, также оказалось безопасным.

*Особенности титрации дозы.* Старт терапии обычно начинают с приема 1/2 таблетки (15 мг) во время завтрака. Если такая доза оказывается недостаточной, постепенно ее увеличивают. При назначении не более двух таблеток (60 мг) дневную дозу препарата можно принимать в виде разовой дозы во время завтрака. Если требуется назначение более высокой дозы, используют двукратный или трехкратный прием. С учетом короткого периода действия гликвидона оптимальным считается трехкратный режим приема – перед основными приемами пищи. Возможен прием в начале и во время еды. Средняя терапевтическая доза – 90 мг (таблетка по 30 мг 3 раза в день). Максимальная доза – 180 мг/сут (2 таблетки 3 раза/день). Как правило, увеличение суточной дозы свыше 4 таблеток (120 мг) не приводит к дальнейшему улучшению параметров гликемического контроля.

В случае перевода с иного производного сульфонилмочевины на гликвидон при отсутствии достижения целевых

уровней гликемии на предыдущей схеме возможно назначение в течение дня средней терапевтической дозы и выше (90–120 мг/сут) и последующей титрации до максимальной дозы 180 мг/сут. В зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub> и конкретной клинической ситуации целесообразно рассмотрение вопроса о комбинированной терапии. Несмотря на то что гликвидон обладает синергичностью действия как с метформинном, так и с глитазонами и с другими препаратами, оптимальна его комбинация с препаратами инсулина. В клинической практике, когда у больного имеется патология почек, присутствуют кардиальные проблемы (гипертрофия левых отделов сердца, диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия), такое сочетание патогенетически оправдано, позволяет минимизировать риски, достичь целевых уровней гликемического контроля.

Гликвидон – единственный препарат сульфонилмочевины, который выводится через желудочно-кишечный тракт и фактически не выделяется через почки (до 5%). Это позволяет использовать гликвидон в лечении больных метаболическим синдромом и СД 2-го типа, имеющих заболевания почек и нарушения их функции, включая начальные стадии хронической почечной недостаточности, когда величина креатининемии не превышает 300 мкмоль/л, поскольку риск накопления препарата и пролонгации его действия практически отсутствует, а метаболиты гликвидона не активны.

К достоинствам гликвидона следует отнести его нефро- и кардиопротективное действие, отсутствие накопления препарата, короткую продолжительность действия, что важно для пожилых лиц и при высоком риске тяжелых гипогликемий на фоне потери симпатoadреналовых реакций, быструю элиминацию из организма и преимущественный метаболизм через желудочно-кишечный тракт.

Позитивные эффекты гликвидона на прогрессирование диабетической нефропатии заключаются в снижении темпов перехода ранних стадий диабетической нефропатии в развернутые, уменьшении либо стабилизации уровня микроаль-

буминурии (при отсутствии подобного действия у «золотого» стандарта сахароснижающей терапии – глибенкламида).

**Гликлазид** (коммерческое название диабетон, диабетон MR).

*Фармакокинетика.* Особенности гликлазида MR – высвобождение активного вещества происходит более активно в дневное время суток, когда уровень гликемии более высок, а в ночные часы, когда пациент не принимает пищу, высвобождение уменьшается. Модифицированное высвобождение достигается благодаря особенностям гидрофильного матрикса таблетки диабетона MR, который подвергается процессу гелеобразования, что способствует постепенному высвобождению активного вещества. Полная биодоступность активного ингредиента таблетки гликлазида MR позволяет использовать меньшие дозы.

Запатентованная форма препарата обеспечивает предсказуемое и воспроизводимое высвобождение активного ингредиента, независимое от колебаний pH среды, что предполагает возможность приема таблетки независимо от времени приема пищи и гарантирует возможность истинного 24-часового высвобождения действующего вещества с возможностью однократного приема всей дозы. 50% общего количества гликлазида в таблетке высвобождается в течение первых 4–6 час после приема; концентрация гликлазида в плазме нарастает постепенно с формированием плато концентрации между 6 и 12 ч после приема. Эти особенности позволяют при приеме 30 мг гликлазида MR обеспечить более эффективный круглосуточный контроль гликемии и лучшую переносимость по сравнению с гликлазидом 80 мг обычного высвобождения. Результаты наблюдений свидетельствуют, что при переводе больных, ранее принимавших гликлазид в суточной дозе 80 мг, на прием гликлазида MR 30 мг 1 раз в сутки происходит достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина HbA1c на 0,8%.

Благодаря высокой аффинности к рецепторам  $\beta$ -клеток поджелудочной железы восстановление раннего пика секреции инсулина происходит без излишней и/или запоздалой

секреции, характерной для других препаратов сульфаниламочевины. Снижение дозы активного вещества и ее рациональное распределение в течение суток в соответствии с профилем гликемии приводит к низкой частоте феномена истощения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, требующего комбинированной терапии.

Достоинством гликлазида MR является более длительная сохранность эндогенной инсулинсекреторной функции у лиц, находящихся на лечении данным препаратом, чем в случае приема глибенкламида (дольше на 6,5 года). Не исключено, что позитивное влияние гликлазида MR на процессы апоптоза В-клеток (уменьшение) вносит вклад в более позднее формирование инсулиновой недостаточности у больных СД 2-го типа. Препарат имеет высокий профиль безопасности – при сходной эффективности частота гипогликемий при применении гликлазида MR даже ниже, чем при применении достойных препаратов – ипроизводных сульфаниламочевины 3-й генерации.

Гликлазид MR обладает доказанными позитивными гемоваскулярными эффектами: уменьшает агрегацию тромбоцитов, активирует пристеночный фибринолиз, угнетает интенсивность оксидативного стресса, улучшает функции эндотелия. Подтверждено положительное влияние гликлазида на параметры липидного обмена (умеренное снижение уровня общего холестерина, триглицеролемии, Хс ЛПНП и повышение Хс ЛПВП). Применение гликлазида MR у больных СД 2-го типа с достижением целевого уровня HbA<sub>1c</sub> (6,5%) достоверно снижает риски развития микрососудистых (впервые выявленных или прогрессирующих нефропатии и/или ретинопатии) и макрососудистых (нефатального инфаркта миокарда и кардиоваскулярной смертности) осложнений.

**Глимепирид.** Глимепирид (коммерческое название Амарил/Amaryl). Форма выпуска – таблетки по 1, 2, 3, 4 и 6 мг. Начальная доза – 1 мг в день однократно. Максимальная доза – 8 мг в день однократно. Особенности приема глимепирида:



- вся доза принимается однократно до или во время завтрака либо одного из ближайших основных приемов пищи;
- если пропущен прием глимепирида, следующую дозу не следует увеличивать. Таблетки заглатывают целиком, не разжевывая; запивают небольшим количеством жидкости;
- если у пациента с СД 2-го типа после приема глимепирида развивается гипогликемическая реакция, следует вернуться к меньшей дозе либо пересмотреть схему лечения вплоть до возврата только к диетотерапии+физические упражнения+метформин. По мере лечения может восстанавливаться чувствительность к эндогенному инсулину, следовательно возможно снижение лечебной дозы препарата (чтобы избежать гипогликемии). Возможен перевод с другого препарата сульфонилмочевины на глимепирид. Специальное предупреждение: глимепирид должен быть принят непосредственно перед едой либо сразу после еды и, если приемы пищи нерегулярные, имеют место пропуски приемов пищи, возможны гипогликемии.

Глимепирид – пероральный сахароснижающий препарат сульфонилмочевины 3-й генерации. Основное фармакологическое действие препарата – стимуляция высвобождения инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Так же, как и у других производных сульфонилмочевины, основа этого эффекта – повышение чувствительности  $\beta$ -клеток к физиологическим стимулам глюкозой и высвобождение эндогенного инсулина. Производные сульфонилмочевины регулируют секрецию инсулина путем закрытия АТФ-чувствительных калиевых каналов  $\beta$ -клеточной мембраны. Закрытие калиевых каналов приводит к деполяризации мембраны  $\beta$ -клетки и как результат к открытию кальциевых каналов, поступлению  $\text{Ca}^{++}$  в клетку. Это приводит к высвобождению инсулина из клетки путем экзоцитоза. Глимепирид связывается с белком  $\beta$ -клеточной мембраны (субъединицей специфического рецептора), который ассоциирован к АТФ-зависимым калиевым каналам и отличается от места связывания других препаратов сульфонилмочевины.

Обсуждаются следующие экстрапанкреатические эффекты глимерида:

- повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, снижение поступления инсулина в печень;
- быстрое повышение числа активных молекул – переносчиков глюкозы в плазматической мембране клеток жировой и мышечной ткани, что улучшает утилизацию глюкозы;
- ингибирование продукции глюкозы печенью за счет повышения внутриклеточной концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата, который в свою очередь супрессирует глюконеогенез;
- повышение активности гликозилфосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы С, которая коррелирует с глимепиридиндуцированным липогенезом и глюконеогенезом в изолированных культурах адипоцитов;
- возможные эффекты на агрегацию тромбоцитов и сердечно-сосудистую систему – ингибирует агрегацию тромбоцитов (*in vivo* и *in vitro*), влияя на ключевые ферменты агрегации, уменьшает фосфорилирование атеросклеротической бляшки (в эксперименте).

К достоинствам препарата относятся:

однократный прием с продолжительным эффектом в течение 24 ч (1–6 мг 1 раз в день);

сниженный риск гипогликемических реакций;

инсулинсберегающий эффект (снижение тощаковой инсулинемии, супрессия эндогенного выброса инсулина в ходе физической нагрузки);

минимизация кардиоваскулярных побочных эффектов (отсутствие периферических вазоконстрикторных эффектов);

препарат принадлежит к 3-й генерации производных сульфонилмочевины, и связывание происходит с другими субъединицами рецептора клеточной мембраны – 65 кДа, чем у глибенкламида – 140 кДа (регуляция активности АТФ-зависимых K<sup>+</sup>-каналов);

имеет место более короткий период взаимодействия с В-клеткой и более низкая аффинность к В-клеточной мембране по сравнению с глибенкламидом.

**Меглитиниды и производные фенилаланина.** Механизм действия меглитинидов связан с их действием на АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы, однако пока окончательно не установлено, опосредованно ли действие меглитинидов сульфонилмочевинными рецепторами SUR-1 или они имеют иную точку приложения. Под действием меглитинидов закрываются  $K^+$ -каналы и повышается чувствительность В-клеток к стимуляции глюкозой и увеличивается секреция инсулина. Отличительной особенностью меглитинидов является восстановление ранней фазы секреции инсулина, а наличие короткого периода действия препаратов не приводит к длительной гиперинсулинемии.

Особенность фармакокинетики меглитинидов – их способность всасываться в ЖКТ за очень короткое время. Метаболизм меглитинидов осуществляется печенью, а выведение – через кишечник, что позволяет использовать данные препараты в лечении больных СД 2-го типа с умеренным нарушением функции почек.

Особенности механизма действия и фармакокинетики позволили меглитинидам занять свою отдельную нишу в лечении СД 2-го типа. Благодаря этим особенностям группа получила свое второе название – прандиальные регуляторы гликемии. Действительно, по сравнению с ПСМ меглитиниды больше снижают постпрандиальный уровень гликемии, однако в меньшей степени уменьшают уровень гликемии натощак. Меглитиниды принимают либо непосредственно перед едой, либо во время еды, либо спустя несколько минут после еды. Уровень инсулина возвращается к исходному через 3 ч после приема меглитинидов, что имитирует физиологическую секрецию инсулина на прием пищи и позволяет снизить вероятность гипогликемии в промежутках между едой. В случае пропуска приема пищи прием препаратов этой группы также пропускается.

Меглитиниды могут быть использованы на 2-м этапе терапии лиц с метаболическим синдромом и сахарным диабетом в комбинации с метформином. Синергичны комбина-

ции с глитазонами и инсулином. Исключается сочетание с производными сульфонилмочевины. Препараты из группы меглитинидов обычно хорошо переносятся больными. Возможны аллергические реакции, гипогликемии.

**Репаглинид.** Репаглинид (коммерческое название новонорм/Novonorm). Форма выпуска – таблетки 0,5, 1 и 2 мг. Время приема: препрандиально. Особенности приема: гибкий режим – 2, 3, 4 раза в день в зависимости от основных приемов пищи. Начальная доза: 0,5 мг, если не было ранее лечения производными сульфонилмочевины либо другими сахароснижающими средствами. Максимальная доза – 4 мг однократно (16 мг в день). Принципы титрации дозы – старт с минимальной дозы. Увеличение дозы не ранее чем через неделю предшествующего приема меньшей дозы. Препрандиальная доза может быть увеличена до 4 мг до достижения удовлетворительного контроля гликемии.

Основные эффекты – значительное снижение пика постпрандиальной гликемии в течение 2 ч после приема. Достоверное снижение тощаковой гликемии наблюдается через 3–4 недели приема, улучшаются параметры метаболического контроля (снижается уровень гликированного HbA<sub>1c</sub>). При приеме репаглинида не регистрируется существенного увеличения веса, отсутствуют гипогликемические реакции. Препарат метаболизируется путем преимущественной экскреции с желчью. Наличие нарушения почечных функций не влияет на метоболизм репаглинида. Эффективен не только в качестве монотерапии, но и в сочетании с метформин, глитазонами, инсулинотерапией.

**Бигуаниды. Метформин** (коммерческие названия глюкофаж, метформин BMS, сиофор). Механизм действия метформина в отличие от ПСМ и меглитинидов не связан с увеличением секреции инсулина. Под влиянием метформина базальный уровень инсулина не изменяется или даже уменьшается. Метформин, связываясь с фосфолипидами клеточных мембран (возможно, активируя аденозинмонофосфат-протеинкиназу), вызывает целый ряд эффектов, главными

из которых являются снижение продукции глюкозы печенью и увеличение поглощения глюкозы периферическими тканями (прежде всего скелетными мышцами). В связи с этим действие метформина можно охарактеризовать не как гипогликемическое, а как антигипергликемическое. В итоге под действием метформина происходит уменьшение инсулинорезистентности. Помимо этого, важным эффектом метформина является снижение концентрации свободных жирных кислот в плазме крови и улучшение других показателей липидного спектра (в частности, снижение уровня триглицеролов).

К тому же метформин замедляет всасывание глюкозы в тонком кишечнике и в некоторой степени снижает аппетит (анорексигенное действие), а также активизирует процессы фибринолиза и снижает агрегационные свойства тромбоцитов путем подавления активности ингибитора активатора тканевого плазминогена 1-го типа. Однако эти эффекты имеют небольшое клиническое значение.

Всасывание метформина в основном происходит в тонком кишечнике, при смешивании с пищей процесс всасывания замедляется. В плазме крови метформин практически не связывается с белками. Период полувыведения из плазмы крови ( $T_{1/2}$ ) у метформина относительно небольшой – всего 1,5–4 ч. Метформин не метаболизируется в печени, поэтому экскреция осуществляется с мочой в неизменном виде.

Метформин может применяться в качестве комбинированной терапии вместе со всеми группами сахароснижающих препаратов. Наиболее часто комбинируют метформин с производными сульфонилмочевины 2-го и 3-го поколения при невозможности достижения компенсации СД с помощью монотерапии метформином. Возможно совместное назначение метформина и меглитинидов, метформина и глитазонов.

*Переносимость и побочные эффекты.* Метформин в отличие от производных сульфонилмочевины и препаратов инсулина не вызывает гипогликемии. Тем не менее около

10–20% пациентов предъявляют в начале лечения метформином жалобы на неприятные ощущения со стороны ЖКТ: снижение аппетита, металлический вкус во рту, тошноту, дискомфорт в эпигастральной области, метеоризм и диарею. Симптомы диспепсии объясняются замедлением всасывания глюкозы в кишечнике, что приводит к усилению процессов брожения. К счастью, у большинства пациентов подобная симптоматика быстро проходит. Во избежание жалоб со стороны больных лечение метформином следует начинать с малых доз, а прием лекарственных средств осуществлять вместе с пищей.

Метформин нарушает всасывание витамина  $B_{12}$ , поэтому при длительном приеме медикамента у некоторых больных уменьшается концентрация витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови, хотя  $B_{12}$ -мегалобластная анемия вследствие использования метформина развивается исключительно редко. Всасывание комплекса, состоящего из витамина  $B_{12}$  и внутреннего фактора Касла, внутрь эпителиоцитов тонкого кишечника является кальцийзависимым процессом, поэтому для улучшения всасывания при снижении концентрации витамина  $B_{12}$  в крови следует назначить внутрь препараты кальция. Контроль уровня витамина  $B_{12}$  в крови рекомендуют проводить каждые 2–3 года.

Однако наиболее грозным побочным эффектом метформина традиционно считается лактатацидоз. Это опасное для жизни состояние, вызванное накоплением лактата в организме (возникает при концентрации лактата в плазме выше 4 мэкв/л). Его причиной могут быть состояния, сопровождающиеся повышением продукции лактата (гипоксические состояния, D-лактатацидоз), и состояния, характеризующиеся нарушением утилизации лактата (гипоперфузия тканей, печеночная недостаточность, алкоголизм). При применении бигуанидов возрастает вероятность развития лактатацидоза, поскольку бигуаниды, с одной стороны, стимулируют продукцию лактата в мышцах, а с другой – подавляют глюконеогенез в печени, притом что лактат наряду с аланином отно-

сится к основным субстратам указанного процесса. Летальность при истинном бигуанидиндуцированном лактатацидозе может достигать 50%. Высокая частота возникновения лактатацидоза стала причиной запрета фенформина – ЛС из группы бигуанидов.

Однако фармакокинетика метформина имеет ряд преимуществ по сравнению с фармакокинетикой фенформина: во-первых, метформин значительно меньше накапливается в мышцах, а во-вторых, он имеет короткий  $T_{1/2}$ . Если в физиологических условиях концентрация лактата в плазме составляет 0,5–1,5 ммоль/л, то на фоне приема метформина у пациентов без соответствующих противопоказаний она не превышает 2 ммоль/л, в то время как для развития лактатацидоза необходимо не менее 4 ммоль/л.

Проведенный в 2002 г. систематический обзор 176 исследований позволил сделать заключение о том, что вероятность лактатацидоза у больных СД 2-го типа при приеме обычных доз метформина не выше, чем при приеме других сахароснижающих препаратов. Таким образом, на фоне метформина в большинстве случаев возникает не метформининдуцированный, а метформинассоциированный лактатацидоз, связанный в первую очередь с каким-либо соматическим заболеванием. Вот почему перед назначением метформина необходимо внимательно обследовать пациента, чтобы не допустить прием препарата лицами, имеющими противопоказания. Развитие лактатацидоза при отсутствии каких-либо предрасполагающих факторов возможно, вероятно, лишь при длительной передозировке метформина.

На фоне приема метформина классически рекомендуют определять уровень лактата в крови 2 раза в год, хотя на практике такой частый контроль у большинства пациентов не оправдан. Повышение уровня лактата в крови нередко отмечается при выраженной физической активности, а также вследствие нарушения условий забора и преаналитической подготовки проб (использование жгута, длительное хранение образца крови в тепле). При внезапном появлении бо-

лей в мышцах на фоне приема метформина его следует медленно отменить и измерить уровень лактата в крови.

**Тиазолидиндионы.** Механизм действия тиазолидиндионов, так же как и метформина, основан на повышении чувствительности периферических тканей к инсулину. Тиазолидиндионы стимулируют ядерные PPAR-у, **которые регулируют** транскрипцию генов, отвечающих за метаболизм углеводов и жиров. В физиологических условиях PPAR-у экспрессируются в различных тканях организма (преимущественно жировой). Концентрация PPAR-у в скелетных мышцах повышается у больных с избыточной массой тела и СД, причем количество PPAR-у положительно коррелирует с концентрацией инсулина в плазме крови. Вероятно, снижение инсулинорезистентности на фоне тиазолидиндионов происходит за счет повышения синтеза транспортеров глюкозы; при этом увеличивается транспорт глюкозы внутрь адипоцитов и миоцитов, где активируются процессы синтеза гликогена и гликолиза. Очевидно, что тиазолидиндионы действуют лишь при наличии инсулина; иными словами, они, как и метформин, помогают инсулину оказывать действие на ткани организма. Следует отметить, что тиазолидиндионы по сравнению с метформином в значительно большей степени снижают инсулинорезистентность тканей, а вот глюконеогенез в печени они подавляют незначительно.

Тиазолидиндионы хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте и почти полностью связываются с белками плазмы. Максимальная концентрация пиоглитазона в крови достигается через 2–4 ч, розиглитазона – уже через 1 ч. Тиазолидиндионы метаболизируются в печени, при этом у пиоглитазона происходит формирование активных метаболитов, за счет чего обеспечивается большая продолжительность действия. Несмотря на то что розиглитазон выводится преимущественно почками, при легкой и средней степени почечной недостаточности его можно назначать без корректировки дозы.



Применение тиазолидиндионов сопряжено с развитием иных побочных эффектов. Троглитазон – первый препарат из этой группы – из-за выраженной гепатотоксичности был снят с производства. Ряд специалистов считают, что другие тиазолидиндионы не обладают гепатотоксичностью, так как в контролируемых клинических исследованиях частота повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛаТ) на фоне терапии тиазолидиндионами не отличалась от таковой на фоне приема других препаратов. При этом гепатотоксичность троглитазона связывают с наличием в его составе токоферольного кольца, которое отсутствует у росиглитазона и пиоглитазона. Тем не менее на сегодняшний день описано несколько случаев развития острой печеночной недостаточности, гепатита и изолированного повышения уровня АЛаТ на фоне приема пиоглитазона и розиглитазона. В связи со сказанным выше перед назначением тиазолидиндионов следует оценить функцию печени. При наличии клинических признаков активного заболевания печени или уровне АЛаТ выше верхней границы нормы в 2,5 раза от использования тиазолидиндионов следует воздержаться.

В первый год приема тиазолидиндионов необходимо регулярно (обычно каждые 2–3 месяца) определять уровень АЛаТ в сыворотке крови. При небольшом исходном повышении уровня АЛаТ (до 2,5 раза от верхней границы нормы) следует контролировать уровень АЛаТ еще чаще.

Если в процессе лечения уровень АЛаТ становится в 3 раза выше верхней границы нормы, рекомендуется повторить анализ и при аналогичном результате прекратить прием препарата. При появлении желтухи препарат также отменяется.

В отличие от метформина тиазолидиндионы вызывают увеличение массы тела. Данное явление имеет дозозависимый и времязависимый характер. Следует отметить, что увеличение массы тела наблюдается как на фоне монотерапии тиазолидиндионами, так и при их сочетании с сахароснижающими препаратами или инсулином, причем в последнем случае масса тела увеличивается наиболее существенно.

Природа этого феномена не вполне ясна. С одной стороны, компенсация СД устраняет глюкозурию и увеличивает реальную калорийность пищи, что закономерно обуславливает повышение веса, с другой – отмечаются пролиферация новых адипоцитов и перераспределение жировой ткани в сторону увеличения подкожного «депо». Однако, по-видимому, наиболее весомой причиной увеличения массы тела является задержка жидкости в организме.

Действительно, задержка жидкости является частым побочным эффектом тиазолидиндионов. Она в свою очередь способствует возникновению не только увеличения массы тела, но и периферических отеков, сердечной недостаточности, а также анемии вследствие гемодилуции.

Отеки стоп на фоне монотерапии тиазолидиндионами развиваются у 3–5% больных. При назначении этих препаратов в комбинации с другими сахароснижающими препаратами частота периферических отеков еще больше возрастает. При одновременном назначении тиазолидиндионов с инсулином частота периферических отеков составляет примерно 13–16%. При развитии отеков стоп на фоне терапии тиазолидиндионами следует в первую очередь исключить сердечную недостаточность и другие возможные причины возникновения отеков (нефротический синдром, терапия дигидропиридиновыми антагонистами кальция). В случае необходимости для лечения отеков стоп, вызванных тиазолидиндионами, используют диуретики.

Частота развития *сердечной недостаточности* (СН) на фоне монотерапии тиазолидиндионами составляет менее 1%. В то же время при добавлении тиазолидиндионов к инсулинотерапии частота СН возросла до 2–3% по сравнению с 1% на фоне монотерапии инсулином. При развитии СН на фоне терапии тиазолидиндионами следует тщательно обдумать необходимость их дальнейшего применения у данного пациента. Если у пациента ранее имелась дисфункция левого желудочка, тиазолидиндионы отменяются в обязательном порядке.

Розиглитазон и пиоглитазон в соответствующих дозах примерно в одинаковой степени вызывают упомянутые побочные эффекты, хотя прямых сравнительных исследований не проводилось. При наличии факторов риска развития сердечной недостаточности стартовая доза розиглитазона составляет 4 мг/сут, пиоглитазона – 15 мг/сут. Увеличивать дозу до оптимальной необходимо под строгим контролем для выявления возможных признаков СН.

Факторы риска СН – анамнез СН (систолической или диастолической), инфаркт миокарда или ИБС в анамнезе, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, значительные поражения митрального или аортального клапана, возраст старше 70 лет, длительный анамнез СД (более 10 лет), предшествующие отеки или лечение петлевыми диуретиками на момент начала терапии тиазолидиндионами, развитие отеков или увеличение массы тела на фоне терапии тиазолидиндионами, сопутствующая инсулинотерапия, хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина крови выше 2 мг/дл или 175 мкмоль/л).

В случае если у больного имеется СН I–II функциональных классов по NYHA, лечение тиазолидиндионами следует начинать с минимальных доз: 2 мг розиглитазона и 15 мг пиоглитазона.

**Пиоглитазон.** Пиоглитазон/Pioglitazone (коммерческие названия актос). Гипогликемическое средство из группы тиазолидиндионов для перорального применения. Показанием к применению препарата являются врожденные и приобретенные формы инсулинорезистентности, включая метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа. У больных СД 2-го типа пиоглитазон может использоваться как для монотерапии, так и в комбинации с производными сульфонилмочевины, метформином или инсулином.

Инсулинсенситизирующее действие пиоглитазона заключается в уменьшении инсулинорезистентности и улучшении биологического действия инсулина. Пиоглитазон как агонист нуклеарных рецепторов PPAR- $\gamma$  увеличивает экспрес-

сию транспортеров глюкозы – преимущественно GLUT-4 в мышечной ткани, снижает выброс глюкозы из печени.

Препарат характеризуется гиполипидемическим действием (уменьшает уровень триглицеролемии, увеличивает концентрацию Хс ЛПВП). В отличие от производных сульфонилмочевины не стимулирует секреции инсулина.

*Фармакокинетика.* Для препаратов пиоглитазона характерна высокая абсорбция, связь с белками плазмы – 99%. Интенсивно метаболизируется путем гидроксирования и окисления. Метаболиты частично превращаются в глюкуронидные или сульфатные конъюгаты. Метаболиты – пиоглитазона гидроксида производные и кетопроизводные пиоглитазона проявляют фармакологическую активность. Основные изоферменты цитохрома P450, участвующие в печеночном метаболизме, – CYP2C8 и CYP3A4. Метаболизм осуществляется с участием и множества других изоферментов, включая внепеченочный изофермент CYP1A1. Пиоглитазон выводится преимущественно с желчью (с почками – 15–30% в виде метаболитов и их конъюгатов),  $T_{1/2}$  – 3–7 ч.

*Способ применения и титрация дозы.* Старт с 15 мг внутрь 1 раз в сутки (независимо от приема пищи). Монотерапия 15–30 мг, при необходимости доза может быть ступенчато увеличена до 45 мг/сут. В случае комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины лечение пиоглитазоном начинают с приема 15 или 30 мг (при возникновении гипогликемии снижают дозу производных сульфонилмочевины). При сочетании с метформином используют дозу в 15 мг и через неделю (при недостаточности эффекта) увеличивают до 30 мг.

Лечение в комбинации с инсулином: начальная доза – 15–30 мг/сут, доза инсулина остается прежней или снижается на 10–25% (в случае если больной сообщает о гипогликемии или концентрация глюкозы в плазме снижается до уровня менее чем 3,89 ммоль/л).

*Противопоказания.* Пиоглитазон не применяется в случаях гиперчувствительности сахарного диабета 1-го типа,

диабетического кетоацидоза, сердечной недостаточности, беременности, лактации.

*Контроль терапии.* В период лечения возможно увеличение объема плазмы и развитие гипертрофии сердечной мышцы (вследствие преднагрузки). До начала и каждые 2 месяца в течение первого года лечения необходимо контролировать активность АЛат. Нежелательно назначение препаратов пиоглитазона при отечном синдроме, анемии, печеночной недостаточности (повышение активности ферментов печени в 1–2,5 раза выше верхней границы нормы), сердечной недостаточности, в возрасте до 18 лет.

Описаны следующие побочные эффекты: гипогликемия, головная боль, синусит, миалгии, нарушения целостности зубов, фарингит, анемия, снижение уровня гематокрита, повышение активности АЛат, КФК. Не отмечаются изменения фармакокинетики и фармакодинамики пиоглитазона при одновременном приеме с глипизидом, дигоксином, непрямыми антикоагулянтами, метформином.

**Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз.** Механизм действия ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз в первую очередь связан с их влиянием на ферменты, расположенные в «щеточной каемке» энтероцитов. Акарбоза и миглитол обратимо конкурентно ингибируют  $\alpha$ -глюкозидазы, глюкамилазу, сукразу, декстриназу, мальтазу и лишь в небольшой степени  $\alpha$ -амилазу (акарбоза) и лактазу (миглитол). Вследствие фармакокинетических особенностей данных ЛС действие их в основном происходит в верхней части тонкого кишечника. В дистальной части тонкого кишечника способность ингибировать  $\alpha$ -глюкозидазы ослабляется, поэтому непереваренные олиго- и дисахариды все же расщепляются на моносахариды и всасываются внутрь энтероцитов. Таким образом, под действием ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз замедляются процессы ферментирования сложных углеводов и как следствие уменьшается скорость всасывания продуктов ферментирования (моносахаридов). Соответственно не происходит резкого подъема уровня гликемии после еды. На процесс всасывания про-

стых углеводов (глюкоза, фруктоза) ни акарбоза, ни миглитол не оказывают влияния, поэтому антигипергликемическое действие ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз проявляется лишь при преимущественном употреблении в пищу сложных углеводов (продуктов, содержащих крахмал, декстринов, дисахаридов).

*Фармакокинетика.* Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз действуют непосредственно в тонком кишечнике. Лишь 2% от поглощенной дозы акарбозы всасывается и попадает в системный кровоток, а основная часть акарбозы в итоге расщепляется населяющими тонкий кишечник микроорганизмами. Миглитол, напротив, полностью всасывается в проксимальной части тонкого кишечника.  $T_{1/2}$  миглитола и акарбозы из плазмы крови составляет около 2 ч, элиминация осуществляется почками.

*Показания к применению.* Препараты, нарушающие всасывание углеводов в кишечнике, применяются для лечения СД 2-го типа в основном в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. При этом используется способность ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз эффективно снижать постпрандиальный уровень гликемии, а коррекция уровня гликемии натощак обычно достигается с помощью ПСМ или метформина. На фоне приема ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз фармакокинетика ПСМ и метформина не изменяется. Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз также можно сочетать с инсулинотерапией.

Всплеск интереса к данной группе ЛС произошел после опубликования результатов двойного слепого плацебо-контролируемого исследования **STOP-NIDDM**, в котором акарбоза существенно снижала риск развития СД 2-го типа у лиц с избыточной массой тела и нарушением толерантности к глюкозе. Однако официально акарбоза не рекомендована для профилактики СД 2-го типа.

*Переносимость и побочные эффекты.* Побочные эффекты ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз нельзя назвать опасными, тем

не менее они часто становятся причиной отмены препарата. В результате действия препарата в толстый кишечник поступает значительное количество углеводов. Здесь они подвергаются процессам брожения с образованием большого количества газов. Вследствие этого у пациентов часто возникают метеоризм и диарея. Выраженность побочных эффектов можно уменьшить, если начинать терапию с небольших доз и увеличивать дозу постепенно. Препарат необходимо принимать не разжевывая, с небольшим количеством жидкости, непосредственно перед или во время еды.

На фоне терапии ингибиторами  $\alpha$ -глюкозидаз гипогликемия не развивается, однако если гипогликемия возникает вследствие другого препарата, то лекарственные средства из данной группы могут существенно замедлить всасывание углеводов, принимаемых внутрь для коррекции гипогликемии. Иными словами, несмотря на прием углеводов (сахара, мучных изделий) внутрь, гипогликемия может усугубляться. В такой ситуации для коррекции гипогликемии пациенту следует использовать продукты, содержащие простую глюкозу (сладкие газированные напитки) либо таблетированную глюкозу.

У пациентов, принимающих акарбозу, особенно в высоких дозах, иногда выявляется повышение активности АЛаТ и АСаТ, однако пока не совсем ясно по какой причине. В связи с этим в первый год приема ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз необходимо регулярно (обычно каждые 3 месяца) определять активность АЛаТ и АСаТ **в сыворотке крови. При повышении активности ферментов необходимо снизить дозу препарата. При стойком повышении активности АЛаТ и АСаТ следует решить вопрос о целесообразности дальнейшего продолжения приема ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз.**

*Противопоказания.* При беременности и кормлении грудью использование ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз нецелесообразно.

Безопасность и эффективность применения данной группы препаратов у детей не определены.

*Взаимодействие.* Эффективность ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз может снижаться при совместном назначении с препаратами, содержащими пищеварительные ферменты.

#### 7.4. Гиполипидемическая терапия

Дислипидемия является одним из основных диагностических критериев метаболического синдрома и фактором риска раннего развития атеросклероза. По мнению Американской диабетической ассоциации, у пациентов с инсулинрезистентностью необходимо использовать все возможности для первичной профилактики атеросклероза, так как, базируясь только на принципах вторичной профилактики, при МС невозможно добиться успеха в увеличении выживаемости больных с ИБС [183]. Согласно рекомендациям экспертной комиссии National Cholesterol Education Program (NCEP, 2001), больным с МС в связи с высоким риском возникновения ИБС необходимо такое снижение уровня холестерина ЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС. Целью терапии является достижение уровня холестерина ЛПНП  $< 2,6$  ммоль/л и холестерина ЛПВП  $> 1,15$  ммоль/л.

Гиполипидемическими препаратами выбора в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных с МС являются **статины** [5, 16, 56, 107, 178]. По данным метанализа (Prosser, 2000), прием статинов в течение 5,4 года способен снизить сердечно-сосудистый риск на 31%, а общую смертность – на 21%. Антиатерогенное действие статинов не ограничивается снижением уровня липидов в плазме крови. Множественный тропизм их влияния связывают с тем, что конкурентное ингибирование ключевого фермента синтеза холестерина ГМГ-КоА редуктазы происходит не только в печени, но и в других клетках. В результате снижается количество не только самого холестерина, но и многих промежуточных продуктов в цепи реак-



ций его синтеза, в том числе регуляторов тонуса сосудов, пролиферации клеток, агрегации тромбоцитов [57, 183].

При сопоставлении их эффективности предпочтение следует отдавать аторвастатину, который в большей степени снижает уровень холестерина ЛПНП и триглицеролов, что сравнимо с эффектом фибратов и никотиновой кислоты. Применение аторвастатина у больных с инсулинрезистентностью в дозе 10 мг/сут вызывает достоверное снижение уровня общего холестерина на 47%, холестерина ЛПНП на 34%, холестерина ЛПОНП на 35% и триглицеролов на 30%, при этом уровень ЛПВП повышается в среднем на 12% (А. Lee, 1999).

Применение **фибратов** при МС привело к значительному снижению риска инфаркта миокарда, инсультов и внезапной смерти за счет снижения уровня триглицеридов, повышения активности липопротеинлипазы и ЛПВП, усиления действия гипогликемических препаратов. При условии хорошей переносимости этот класс также может использоваться в лечении дислипидемии.

Множественность эффектов фибратов проявляется в ряде модифицируемых ими биохимических реакций, которые нарушаются при появлении инсулинорезистентности. Фибраты активируют катаболизм триглицеролов в составе липопротеинов, усиливают окисление и снижают активность синтеза жирных кислот, сдвигают профиль субфракционного спектра ЛПНП в сторону менее плотных и более крупных частиц с высоким сродством к рецепторам (менее атерогенным), увеличивают уровень ЛПВП и апопротеиновых компонентов, снижая не только количество холестерина и триглицеридов, входящих в состав ЛПНП и ЛПОНП, но и основного белка апо-В. В настоящее время такую множественность действия фибратов связывают с их способностью потенцировать PPAR, которые, являясь рецепторами клеточных ядер, регулируют транскрипцию многих генов синтеза белков, играющих важную роль в атерогенезе [49, 69, 130, 224, 286].

Использование **никотиновой кислоты** не может быть рекомендовано при МС в связи с негативным влиянием

препарата на толерантность к глюкозе, уровень мочевой кислоты и усугубление ИР. В редких случаях при неэффективности других комбинаций допускается использование никотиновой кислоты в дозе не более 2 г/сут при возможности регулярного контроля уровня гликемии. Несомненный интерес представляет **продолгованная форма никотиновой кислоты (эндурацин)**, которая не вызывает побочных эффектов, свойственных ниацину, хорошо переносится, почти в 11 раз дешевле, чем статины [56, 225].

Секвестранты желчных кислот могут вызвать нежелательное повышение триглицеролов у пациентов с МС. Пробукол вызывает снижение ЛПВП и также не может быть использован для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [5].

**Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 (омакор).** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Основным механизмом действия омакора, объясняющий снижение смертности после инфаркта миокарда, – антиаритмогенный: ЭПК и ДГК, входящие в состав препарата омакор, встраиваются в трансмембранные ионные каналы, модулируя транспорт ионов Na, Ca, K, стабилизируют мембрану кардиомиоцита, препятствуя развитию фатальных аритмий. Омакор снижает содержание триглицеролов в результате уменьшения концентрации липопротеидов очень низкой плотности, кроме того, он активно воздействует на гомеостаз, снижая синтез тромбксана  $A_2$  и незначительно повышая время свертываемости крови, задерживает синтез триглицеролов в печени (за счет ингибирования этерификации ЭПК и ДГК). Снижению уровня триглицеролов способствует увеличение пероксисом  $\beta$ -окисления жирных кислот (уменьшение количества свободных жирных кислот, имеющих в распоряжении для синтеза триглицеролов). Повышение липопротеинов высокой плотности значительно меньше, чем после приема фибратов, и не является постоянным [59].

## 7.5. Гипотензивная терапия

Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме является не только диагностическим критерием данного симптомокомплекса, но и одним из важнейших звеньев патогенеза наряду с инсулинрезистентностью [17, 18, 49, 60, 107]. Снижение АД и поддержание его в дальнейшем на целевом уровне являются основными задачами антигипертензивной терапии. Применяемые лекарственные препараты должны обладать органопротективным и оптимальным гипотензивным эффектом наряду с обязательной «метаболической нейтральностью» [53, 75]. Основные классы современных препаратов для лечения АГ удовлетворяют всем перечисленным выше требованиям в большей или меньшей степени.

Следует отметить, что любая гипотензивная терапия, позволяющая достичь стабильных целевых уровней АД, улучшает прогноз больного МС. Однако появление в арсенале клиницистов новых поколений гипотензивных средств, непосредственно модулирующих механизмы инсулино- и лептинорезистентности, расширяет возможности рациональной коррекции всего спектра клинико-метаболических проявлений рассматриваемого синдрома, позволяет индивидуализировать лечение, потенцировать действие инсулинсенситизаторов и гиполипидемических средств, повысить «комплаентность» лечения, качество жизни и здоровья пациента, минимизировать риски сердечно-сосудистых катастроф и темпы биологического старения.

Согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2003 г.), в терапии АГ у пациентов с метаболическим синдромом должны присутствовать препараты следующих групп.

***Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АВСД, EUREKA).*** Преимуществом ингибиторов АПФ является их способность снижать инсулинорезистентность и эндо-

телиальную дисфункцию, оказывать гипохолестериновый, нефропротективный, мягкий и плавный гипотензивный эффект.

***Ингибиторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа (ONTARGET/TRANSCEND).*** Очевидные преимущества этого класса гипотензивных препаратов – высокая эффективность, хорошая переносимость и органопротективность, метаболическая нейтральность. Эксперты ВОЗ включили антагонисты рецепторов ангиотензина II в число лекарств первого ряда для лечения АГ. Блокада рецепторов ангиотензина II 1-го типа повышает чувствительность к инсулину, предотвращает/замедляет развитие СД 2-го типа. Все представители сартанов (эпросартан, лозартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан), блокируя эффекты ангиотензина II, оказывают положительное действие на параметры инсулинорезистентности. Из этого класса гипотензивных средств, пожалуй, лишь телмисартан обладает также сродством к рецепторам PPAR $\gamma$  (селективный агонист PPAR $\gamma$  – 30% активности глитазонов). Телмисартан, увеличивая экспрессию PPAR $\gamma$ -зависимых генов в преадипоцитарных фибробластах, индуцирует дифференцировку преадипоцитов, снижает величину гипергликемии, гиперинсулинемии, улучшает параметры гипертриацилглицеролемии. Данный препарат имеет ряд преимуществ перед классическими агонистами PPAR $\gamma$  – глитазонами (розиглитазоном, пиоглитазоном). В отличие от указанных инсулинсенситизаторов он не способствует задержке жидкости, не провоцирует периферических отеков, не усугубляет сердечную недостаточность [75, 285].

***Ретардные формы антагонистов кальция дигидропиридинового ряда*** (R. Goyal, F. Zannad, 1999). Использование этой группы гипотензивных препаратов обусловлено их благоприятным влиянием на углеводный обмен, улучшением почечной гемодинамики, кардиопротективным эффектом.

***Метаболически нейтральные диуретики*** (индапамид в дозе до 2,5 мг/сут либо индапамид-ретард 1,5 мг; LIVE, NESTOR, P. Weidmann, 2001). **Терапия индапамидом умень-**

шает микроальбуминурию и гипертрофию миокарда левого желудочка, отвечая требованию кардио- и нефропротекции.

Все тиазидные и петлевые диуретики оказывают диабетогенное действие, повышая уровень гликемии, гликированного гемоглобина, усугубляя инсулинорезистентность, нарушают липидный и пуриновый обмен. Начальные изменения показателей углеводного обмена появляются при назначении 25 мг гидрохлортиазида. Влияние калийсберегающих диуретиков на углеводный и липидный обмен недостаточно изучено. У пациентов с СД 2-го типа их необходимо назначать с осторожностью из-за высокого риска развития гиперкалиемии [69].

**Высокоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы** (биспролол, небиволол; Van L. Nueten, T. Haneda, 1999). У больных с МС гораздо раньше формируется гипертрофия миокарда левого желудочка, что во многом определяет высокий риск развития внезапной коронарной смерти и диктует необходимость превентивного назначения  $\beta$ -адреноблокаторов.

**Агонисты имидазолиновых рецепторов 1-го типа** (моксонидин; ALMAZ). Новые возможности для коррекции артериальной гипертензии как компонента МС с явлениями гиперсимпатикотонии открыло создание высокоспецифичных агонистов имидазолиновых рецепторов – рилменидина и моксонидина, что позволило более избирательно влиять на отделы ЦНС, принимающие участие в регуляции артериального давления с минимизацией побочных эффектов, обусловленных связыванием с пресинаптическими  $\alpha_2$ -адренергическими рецепторами (сухость во рту, сонливость) [4, 37].

Имидазолиновые рецепторы 1-го типа модулируют рецепцию лептина в ЦНС, что объясняет ряд протективных эффектов моксонидина. Снижение гиперлептинемии, экспрессии провоспалительных цитокинов адипоцитами и клетками эндотелия, улучшение центральной и периферической чувствительности к инсулину, уменьшение гипертриацилглицеролемии являются важными характеристиками данной группы гипотензивных средств [15, 41].

**Моксонидин** является препаратом центрального действия, лишенным побочных эффектов своих предшественников. Он повышает чувствительность периферических тканей к инсулину и обладает кардиопротективными свойствами. Моксонидин и другие агонисты имидазолиновых рецепторов модулируют такие факторы риска, как гипертрофия левого желудочка, снижают нейрональную активность в ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга, подавляют эфферентную симпатическую активность, уменьшают тонус периферических сосудов [33, 45].

Полагают, что антигипергликемические эффекты моксонидина могут быть обусловлены уменьшением тонуса симпатической нервной системы, в том числе за счет снижения стимуляции периферических  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -адренергических рецепторов [4, 26]. Снижение активации  $\alpha_1$ -адренорецепторов приводит к вазодилатации и повышению доставки инсулина и глюкозы к клеткам скелетной мускулатуры, а уменьшение стимуляции  $\alpha_2$ -рецепторов увеличивает глюкозозависимое выделение инсулина. Снижение стимуляции  $\beta_1$ -рецепторов уменьшает липолитическую активность в адипоцитах, тогда как снижение стимуляции  $\beta_2$ -рецепторов приводит к минимизации механизмов гликогенолиза на уровне гепатоцитов и повышению активности транспортеров глюкозы [41].

Селективные агонисты имидазолиновых рецепторов перспективны в коррекции клинико-лабораторных проявлений метаболического синдрома перименопаузального периода [38]. Сочетаемость с основными классами гипотензивных препаратов ( $\beta$ -адреноблокаторами, ингибиторами кальциевых каналов, блокаторами рецепторов ангиотензина II 1-го типа и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, диуретиками) расширяет возможности комбинированной гипотензивной терапии [35].

***$\alpha$ -Адреноблокаторы.*** Несмотря на неоспоримые преимущества последней группы в отношении влияния на метаболические нарушения (уменьшение инсулинрезистентности,

нормализация углеводного и липидного обмена), необходимо помнить о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений при их назначении, доказанном в ряде европейских и международных исследований [29].

Следует отметить, что любая гипотензивная терапия, позволяющая достичь стабильных целевых уровней АД, улучшает прогноз больного МС. Однако появление в арсенале клиницистов новых поколений гипотензивных средств, непосредственно модулирующих механизмы инсулино- и лептинорезистентности, расширяет возможности рациональной коррекции всего спектра клинико-метаболических проявлений рассматриваемого синдрома, позволяет индивидуализировать лечение, потенцировать действие инсулинсенситизаторов и гиполипидемических средств, повысить «комплаентность» лечения, качество жизни и здоровья пациента, минимизировать риски сердечно-сосудистых катастроф и темпы биологического старения.

## 7.6. Назначение дезагрегантов

Вопрос применения аспирина в качестве средства первичной профилактики ИБС и сердечно-сосудистых осложнений у лиц с МС остается спорным. С одной стороны, имеются данные крупных клинических исследований, проведенных преимущественно на мужской популяции, которые демонстрируют пользу его приема в низких дозах для первичного предотвращения инфаркта миокарда [8, 29, 105]; с другой – опасения относительно увеличения на фоне приема дезагрегантов риска геморрагических инсультов и возможности трансформации нефатальных сердечно-сосудистых событий в фатальные (Cleland, 2002). В завершившемся недавно исследовании ( $n = 39\ 876$ ), проведенном Ridker et al. (2005), обнаружено, что аспирин предотвращает развитие ишемического инсульта, но не инфаркта миокарда у женщин старше 45 лет при статистически незначимом увеличении риска геморрагического инсульта. В подгруппе женщин стар-

ше 65 лет аспирин также значительно снижал риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых осложнений в целом.

Таким образом, американские кардиологи рекомендуют использовать аспирин для первичной профилактики у взрослого населения, 10-летний риск которых превышает 6–10%. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, при отсутствии ССЗ аспирин в малых дозах (75 мг/сут) показан в случае высокого риска (> 5% по SCORE) у пациентов с СД, лиц с хорошо контролируемой АГ и мужчин с высоким мультифакторным риском ССЗ [107, 110].

Из-за высокой стоимости тиенопиридинов их применение актуально в случае аллергических реакций и резистентности к аспирину, выявленной агрегометрически либо клинически, при развитии инфаркта или инсульта на фоне его длительного приема.

## **7.7. Лечение менопаузального метаболического синдрома**

Заместительная гормональная терапия менопаузального метаболического синдрома у женщин сейчас находится на этапе незавершенной реабилитации (WISDOM, 2007). Абдоминальное ожирение предполагает комбинацию гипеоэстрогемии с гиперандрогемией, усугубляющуюся при естественной и постхирургической менопаузе. Таким образом, с патогенетической точки зрения применение гормональных препаратов является оправданным, если их гестагенная составляющая не оказывает андрогенного влияния [118].



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факты не существуют – есть только интерпретации.

*Фридрих Ницше*

Изменение нормальной геометрической модели левого желудочка, сопровождающееся его диастолической дисфункцией, у лиц с метаболическим синдромом происходит на начальном этапе развития ИБС и предшествует нарушению сократительной способности миокарда ЛЖ. В структуре ремоделирования у больных ИБС, имеющих МС, преобладает эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Согласно результатам корреляционного анализа, у лиц с метаболическим синдромом с увеличением возраста, индекса массы тела, секреторной дисфункции жировой ткани, цифр систолического АД, уровня гликированного гемоглобина, показателей инсулинорезистентности отмечается рост ИММЛЖ, снижение отношения  $E/A_{МК}$ .

У больных с коронарным атеросклерозом, имеющих наиболее неблагоприятное сочетание факторов риска ИБС, снижена выполнимость и информативность ВЭП в связи с низкой толерантностью к физической нагрузке, увеличением доли «неполных» проб. Расширение полости левого желудочка, усугубление его диастолической дисфункции у пациентов с ИБС, имеющих метаболический синдром, сопровождается уменьшением времени выполнения дозированной физической нагрузки и ухудшением ее переносимости. Снижение секреции адипонектина, уменьшение соотношения адипонектин : лептин ассоциируется с уменьшением пороговой мощности нагрузки. Несмотря на клинико-лабораторную компенсацию нарушений углеводного обмена, в структуре «положительных» результатов исследования отмечено преобладание безболевого депрессии сегмента ST.

При сопоставимой давности заболевания площадь коронарного кальциноза у пациентов с метаболическим синдромом была больше, чем в группе сравнения, преимущественно поражались проксимальные сегменты сосудов сердца. Впервые установлена связь кальциноза коронарных артерий с индексами инсулинорезистентности и секреторной дисфункцией жировой ткани: у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом выявлено наличие достоверной умеренной обратной корреляционной связи между величиной кальциевого индекса, уровнем ЛПВП и аполипопротеина-А<sub>1</sub>, прямой средней значимой корреляции с сывороточной концентрацией аполипопротеина-В, индексами НОМА-IR и FIRI. Снижение секреции адипонектина, уменьшение соотношения адипонектин : лептин при метаболическом синдроме сопровождается увеличением кальциноза коронарных артерий. Впервые в белорусской популяции доказана ассоциация метаболического синдрома с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий; достоверное увеличение распространенности гиперлипидемии и дислипидемии; постпрандиальная гликемия; повышение уровня фибриногена; снижение сывороточной концентрации адипонектина.

Коронарный атеросклероз у мужчин с МС протекает на фоне более неблагоприятных показателей инсулинорезистентности по сравнению с женщинами, пациентами из группы ИБС и здоровыми лицами: выявлены достоверные межгрупповые различия средних значений индексов НОМА-IR, Caro, QUICKI и Belfiore. **Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину** в основной группе исследования соответствует современной концепции метаболического синдрома, предполагающей обязательное наличие инсулинорезистентности при его диагностике. Выявленное постпрандиальное повышение глюкозы крови у лиц с метаболическим синдромом увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от гликемии натощак.

При метаболическом синдроме отмечается достоверное увеличение распространенности гиперлипидемии и IIb, IV типов дислипидемии, установлено повышение индекса атерогенности, среднего уровня ТГ, ЛПОНП и аполипопротеина В, уменьшение средних значений сывороточной концентрации ЛПВП, аполипопротеина А<sub>1</sub>, отношения апо-А<sub>1</sub>/апо-В по сравнению с оптимальными показателями и значениями в группе ИБС.

Установлено достоверное увеличение доли лиц с коагуляционными и воспалительными нарушениями на фоне атеросклероза коронарных артерий среди больных, имеющих метаболический синдром: укорочение протромбинового времени свидетельствует об активации внешнего каскада свертывания крови и указывает на повреждение сосудистой стенки; низкий уровень физиологических антикоагулянтов обусловлен расходом антитромбина-III на предотвращение перехода протромбина в тромбин; повышение содержания фибриногена и С-реактивного протеина увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти лиц с коронарным атеросклерозом на фоне метаболического синдрома.

У больных с ишемической болезнью сердца и МС отмечается повышение секреции лептина независимо от наличия и локализации жировых отложений, снижение сывороточной концентрации адипонектина, индекса отношения адипонектин : лептин. Доля пациентов, имеющих повышенное содержание лептина в крови, оказалась достоверно выше среди мужчин основной группы исследования, индекс отношения секретируемых адипоцитокинов был минимальным у лиц с ожирением. Установлено наличие достоверной прямой средней корреляционной связи между сывороточной концентрацией лептина, ИММЛЖ и уровнем С-реактивного протеина. Снижение секреции адипонектина, уменьшение соотношения адипонектин : лептин при метаболическом синдроме ассоциируются с повышением уровня С-реактивного белка, уменьшением содержания антитромбина-III, увеличением кальциноза коронарных артерий.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

Это мое мнение, и я его разделяю.

*Анри Монье*

В связи с тем что структурно-функциональные нарушения являются предикторами сердечно-сосудистых осложнений, хронической сердечной недостаточности и внезапной коронарной смерти, анализ показателей геометрической модели левого желудочка и оценку его диастолической функции у лиц с метаболическим синдромом целесообразно проводить на ранних стадиях коронарного атеросклероза. Экцентрический тип ремоделирования левого желудочка должен рассматриваться как критерий, имеющий прогностическое значение и определяющий стратегию лечебной тактики.

Учитывая негативное влияние изменений гормонального статуса секреторной активности жировой ткани на структурно-функциональные характеристики миокарда левого желудочка, коагуляционный гемостаз, углеводный и липидный обмен, целесообразно включение дополнительных диагностических методов в стандартный протокол обследования пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом: определение уровня гликированного гемоглобина, аполиппротеинов, антитромбина III, С-реактивного протеина.

Визуализация коронарного кальция методом мультиспиральной КТ может быть использована у лиц с МС для раннего выявления начальных признаков коронарного атеросклероза. Дополнительным аргументом необходимости широкого внедрения скрининга коронарного кальция в работу учреждений практического здравоохранения является

наличие ряда неоспоримых преимуществ мультиспиральной КТ, таких как неинвазивность, скорость получения визуальной информации, удобство для пациента, отсутствие потребности в госпитализации. В условиях нашей страны эта методика способна стать высокоинформативным диагностическим тестом для пациентов с сомнительными результатами нагрузочных проб и наличием неблагоприятного сочетания агрессивных факторов риска ИБС.

Коронарный кальциевый индекс, являющийся достоверным дифференциально-диагностическим критерием ишемической болезни сердца и неоспоримым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, у лиц с метаболическим синдромом позволяет определить тактику ведения больных при сомнительных результатах или невозможности выполнения нагрузочных тестов. Включение неинвазивных визуализирующих методик в алгоритм обследования пациентов с ИБС не только позволит получить важную прогностическую информацию, но и даст возможность снизить частоту интервенционных вмешательств. Перспективой клинического использования МСКТ может служить количественный скрининг кальциноза сосудов сердца в рамках диагностической программы контроля коронарного атеросклероза, оптимизации дифференциальной диагностики ИБС с кардиалгиями атипичной локализации, оценки эффективности лекарственных средств, модифицирующих факторы риска.

## ЭТАПЫ СКРИНИНГА С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Истинное знание состоит не в знакомстве с фактами, которое делает человека лишь педантом, а в их разумном использовании.

*У. Блейк*

1. Всем лицам старше 45 лет, не имеющим факторов риска, обязательное определение уровня гликемии натощак **1 раз в год.**

2. Лицам, относящимся к группам риска, проведение диагностического минимума:

антропометрические показатели (рост, вес, ИМТ, ОТ, Т/Б)  
**1 раз в год;**

измерение АД при каждом обращении;

липидограмма **1 раз в год;**

гликемия натощак **1 раз в 6 месяцев;**

стандартный (75 г) пероральный тест толерантности к глюкозе **1 раз в год.**

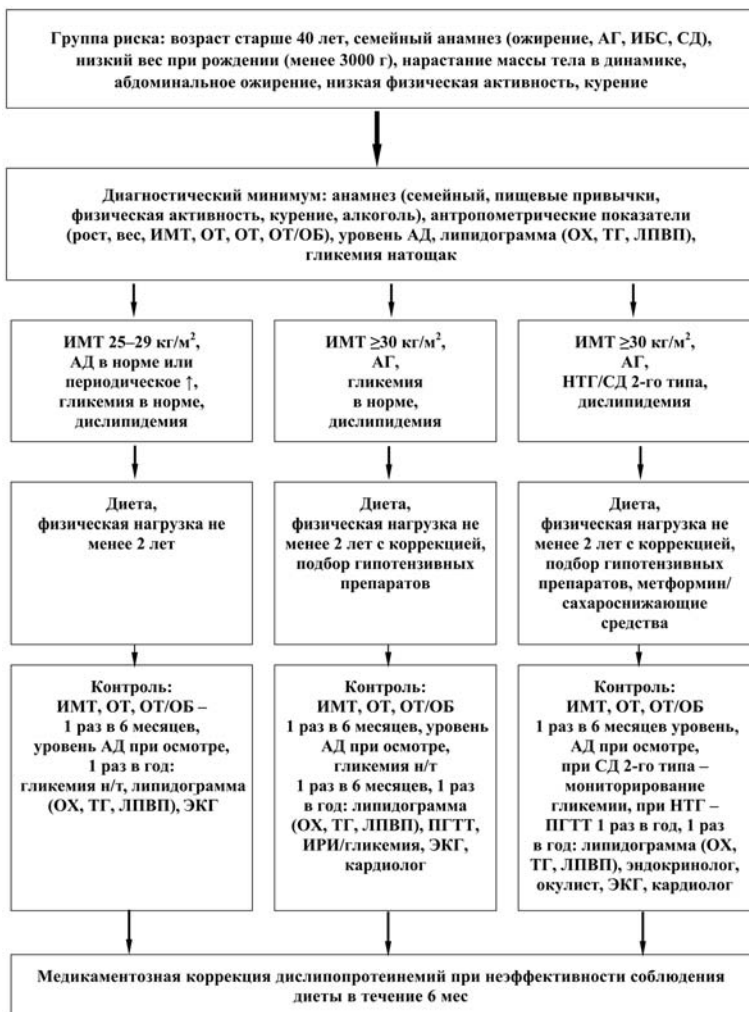
При выявлении нарушенной гликемии натощак (5,6–6,1 ммоль/л) у лиц с отсутствием и/или наличием факторов риска показано проведение стандартного перорального теста толерантности к глюкозе в течение 1 месяца.

Консультация эндокринолога целесообразна при впервые выявленном нарушении гликемии натощак, нарушении толерантности к глюкозе или параметрах гликемии, характерных для СД 2-го типа, при случайных значениях гликемии более 11,1 ммоль/л, а также, согласно рекомендациям ВОЗ, при наличии клинических признаков диабета.

Подтверждение диагноза СД 2-го типа осуществляется на основании повторного определения уровня гликемии в плазме на фоне достаточного количества углеводов в рационе пациента (не менее 150 г/сут).

**П р и м е ч а н и е.** Мужчинам и женщинам в остром периоде сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт) обязательно определение гликемии в плазме крови, желательно определение гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub>.

# АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ, КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ И НАБЛЮДЕНИЯ ЛИЦ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА





## ЛИТЕРАТУРА

1. **Адерихо, К. Н.** Болезни эндокринной системы у ликвидаторов 1986 – 1987 гг. при сочетании ожирения с ишемической болезнью сердца / К. Н. Адерихо // Мед. новости. – 2008. – № 8. – С. 92–96.

2. **Адерихо, К. Н.** Патологические механизмы развития мультифокального атеросклероза в отдаленном периоде после воздействия ионизирующего излучения / К. Н. Адерихо // Мед. новости. – 2008. – № 4. – С. 104–110.

3. **Алишева, Е. К.** Методы диагностики инсулинорезистентности / Е. К. Алишева, Е. И. Красильникова, Е. В. Шляхто // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 1. – С. 29–34.

4. **Аргунов, В. А.** Влияние алкоголя на течение атеросклеротического процесса / В. А. Аргунов // Терапевт. – 2008. – № 3. – С. 29–30.

5. **Атрощенко, Е. С.** Программа ADVANCE – шаг вперед в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа / Е. С. Атрощенко, И. Е. Атрощенко // Мед. новости. – 2008. – № 6. – С. 16–18.

6. **Бабак, О. Я.** Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко // Український терапевтичний журнал. – 2005. – № 2. – С. 89–97.

7. **Балаболкин, М. И.** Генетические аспекты сахарного диабета / М. И. Балаболкин, И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2000. – № 1. – С. 2–10.

8. **Балаболкин, М. И.** Лечение сахарного диабета и его сосудистых осложнений / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнинская. – М.: Медицина, 2005. – 511 с.

9. **Балаболкин, М. И.** Новая классификация, критерии диагностики и показатели компенсации сахарного диабета / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнинская // Терапевт. архив. – 2000. – № 10. – С. 5–10.

10. **Беленков, Ю. Н.** Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход / Ю. Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 161–163.

11. **Белькинд, М. Б.** Изучение взаимосвязи между выраженностью коронарного кальциноза и результатами транслюминальной коронарной ангиопластики по данным электронно-лучевой компьютерной томографии у больных ИБС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / М. Б. Белькинд; РКНПК МЗ РФ. – М., 2001. – 24 с.

12. **Беляков, Н. А. Ожирение / Н. А. Беляков, В. М. Мазуров.** – М.: Реафарм, 2003. – 208 с.

13. **Бессесен, Д.** Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение / Д. Бессесен, Р. Г. Кушнер. – М.: БИНОМ, 2004. – 286 с.

14. **Бокерия, Л. А.** Ишемическое ремоделирование левого желудочка / Л. А. Бокерия, Ю. И. Бузиашвили, И. В. Ключников. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. – С. 90.

15. **Бутрова, С. А.** Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С. А. Бутрова, Ф. Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 10–16.

16. **Влияние** гиполипидемической терапии на состояние углеводного и липидного обмена и их гормональных регуляторов у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н. Т. Старкова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2003. – № 1. – С. 6–24.

17. **Влияние** гипотензивной терапии на регресс гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии / А. И. Мартынов [и др.] // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 11–15.

18. **Возможность** коррекции факторов риска у больных артериальной гипертензией на фоне ожирения / Т. А. Чалябя [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 4. – С. 91–94.

19. **Гагарина, Н. В.** Использование количественной оценки кальциноза коронарных артерий с помощью электронно-лучевой томографии в диагностике ИБС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Н. В. Гагарина; РКНПК МЗ РФ. – М., 2000. – 24 с.

20. **Гланц, С. А.** Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. А. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

21. **Гончарик, Д. Б.** Клиническая характеристика и алгоритмы диагностики ИБС у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Д. Б. Гончарик; Бел. НИИ кардиологии. – Минск, 2000. – 20 с.

22. **Григоренко, Е. А.** Иммуногенетические исследования у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / Е. А. Григоренко, Г. Х. Тагхизадех // Тр. молодых ученых: Сб. ст. – Минск, 2004. – С. 25–27.

23. **Григоренко, Е. А.** Комплексная оценка особенностей коронарной патологии и функционального состояния гормональных систем организма у больных ишемической болезнью сердца при метаболическом синдроме / Е. А. Григоренко // Тр. молодых ученых: Сб. ст. – Минск, 2007. – С. 47–49.

24. **Григоренко, Е. А.** Неинвазивная диагностика кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии при метаболическом синдроме / Е. А. Григоренко // От научных достижений до реализации в практику: тез. докл. съезда кардиологов и терапевтов Центрального федерального округа России, Рязань, 4 апр. 2008 г. / Под ред. С. С. Якушина. – Рязань, 2008. – С. 24–25.

25. **Григоренко, Е. А.** Показатели центральной гемодинамики и атеротромботические нарушения при метаболическом синдроме у больных ишемической болезнью сердца / Е. А. Григоренко // Воен. медицина. – 2006. – № 1. – С. 49–51.

26. **Григоренко, Е. А.** Показатели центральной гемодинамики при метаболическом синдроме у больных ишемической болезнью сердца / Е. А. Григоренко: Под ред. Н. Ф. Сороки // XI съезд терапевтов Респ. Беларусь: тез. докл., Минск, 24–26 мая 2006 г. – Минск, 2006. – С. 74.

27. **Григоренко, Е. А.** Современные возможности лабораторной диагностики коронарного атеросклероза при метаболическом синдроме / Е. А. Григоренко // Клиническая лабораторная диагностика в XXI веке: материалы VII съезда специалистов клинич. лаб. диагностики, Минск, 25–26 окт. 2007 г. – Минск, 2007. – С. 82–85.

28. **Григоренко, Е. А.** Стратификация риска коронарного атеросклероза у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме / Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская, Л. Л. Авдей // Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии: материалы IV междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 24–25 мая 2007 г. – Витебск, 2007. – С. 18–20.

29. **Горбачев, В. В.** Профилактика преждевременной и внезапной смерти: Справ. пособие / В. В. Горбачев, А. Г. Мрочек. – Минск: Вышэйш. шк., 2000. – 463 с.

30. **Гундаров, И. А.** Недостаточная масса тела как фактор риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний / И. А. Гундаров, С. В. Матвеева // Терапевт. архив. – 2000. – № 1. – С. 72–74.

31. **Данилова, Л. И.** Метаболический синдром / Л. И. Данилова, Н. В. Мурашко. – Минск: Изд-во БелМАПО, 2004. – 12 с.

32. **Данилова, Л. И.** Нарушение взаимосвязи лептина, гормона роста и ростовых факторов при ожирении / Л. И. Данилова, А. В. Солнцева, В. И. Шутова // Мед. панорама. – 2002. – № 2. – С. 16–21.

33. **Данилова, Л. И.** Нарушения параметров гемостаза при феномене инсулинорезистентности / Л. И. Данилова, Е. Г. Оганова // Мед. панорама. – 2002. – № 3. – С. 36–39.

34. **Дедов, И. И.** Патогенетические аспекты ожирения / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 1–4.

35. **Дедов, И. И.** Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. – М.: Медицина, 2000. – 519 с.

36. **Диденко, В. А.** Метаболический синдром: история вопроса и этиопатогенез / В. А. Диденко // *Лабораторная медицина*. – 2002. – № 1. – С. 29–34.

37. **Доценко, Э. А.** Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы / Э. А. Доценко, Г. И. Юпатов, А. А. Чиркин // *Имунопатология. Аллергология. Инфектология*. – 2001. – № 3. – С. 6–14.

38. **Забаровская, З. В.** Инсулинотерапия в лечении больных сахарным диабетом / З. В. Забаровская // *Бел. мед. журн.* – 2002. – № 1. – С. 8–13.

39. **Забаровская, З. В.** Таблетированные сахароснижающие препараты в лечении сахарного диабета 2-го типа: Учеб.-метод. пособие / З. В. Забаровская, О. В. Мулярчик, А. П. Шепелькевич. – Минск: БГМУ, 2002. – 38 с.

40. **Забаровская, З. В.** Этиопатогенетические признаки развития диабетической нефропатии и разработка новых диагностических критериев поражения почек у больных сахарным диабетом // *Рецепт*. – 2000. – № 5. – С. 75–81.

41. **Залесский, В. Н.** Визуализация кальция методом спиральной компьютерной-томографической коронароангиографии / В. Н. Залесский, О. Б. Дынник // *Укр. мед. часопис*. – 2006. – № 3. – С. 78–82.

42. **Залесский, В. Н.** Электронно-лучевая компьютерная томография: современные аспекты визуализации коронарного стеноза и кальциноза / В. Н. Залесский, О. Б. Дынник // *Укр. мед. часопис*. – 2006. – № 1. – С. 58–64.

43. **Значение** метаболического синдрома при ревматических заболеваниях / М. С. Елисеев [и др.] // *Лечащий врач*. – 2008. – № 4. – С. 34–38.

44. **Иммунологические** показатели у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Н. П. Митьковская [и др.] // *Патофизиология крови. Экстремальные состояния: Сб. работ*. – М., 2004. – С. 163–165.

45. **Инсулинорезистентность** и методы ее диагностики / М. Г. Творогова [и др.] // *Лаборатор. медицина*. – 2003. – № 6. – С. 25–29.

46. **Использование** инсулинмодифицированного внутривенного глюкозотолерантного теста в диагностике инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом / К. Н. Яськова // *Клин. лабораторная диагностика*. – 2003. – № 11. – С. 18–31.

47. **Казека, Г. З.** Метаболический синдром / Г. З. Казека. – Новосибирск, 2002. – 112 с.

48. **Ковальчук, Л. С.** Влияние озонотерапии на свободнорадикальные процессы у больных ишемической болезнью сердца / Л. С. Ковальчук, Д. Р. Петренев // *Мед. новости*. – 2008. – № 8. – С. 97–100.

49. **Коронарный** атеросклероз у лиц с метаболическим синдромом: диагностика, лечение, профилактика / Н. П. Митьковская [и др.]. – Минск, 2008. – 63 с.

50. **Либерман, И. С.** Сравнительное исследование периферического кровообращения, липидного обмена и гемокоагуляции в семьях больных атеросклерозом и сахарным диабетом / И. С. Либерман, С. Н. Иванов, Т. В. Виноградова // Тер. архив. – 2000. – № 10. – С. 10–15.

51. **Липовецкий, Б. М.** О взаимосвязи липидного и углеводного обменов с гиперинсулинемией при атеросклерозе коронарных артерий / Б. М. Липовецкий, П. Б. Шлимович // Кардиология. – 2005. – № 7. – С. 11–16.

52. **Лутай, М. И.** Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия / М. И. Лутай // Укр. кардиол. журн. – 2002. – № 5. – С. 45–49.

53. **Маколкин, В. И.** Комбинированная терапия – не только повышение эффективности антигипертензивной терапии, но и удобство для пациента / В. И. Маколкин // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 72–74.

54. **Мамедов, М. Н.** Метаболический синдром: практические аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях / М. Н. Мамедов. – М.: ФАС-медиа, 2005. – 35 с.

55. **Мамедов, М. Н.** Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала / М. Н. Мамедов, В. А. Метельская, Н. В. Перова // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 83–89.

56. **Мамедов, М. Н.** Применение липидснижающей терапии в общетерапевтической практике: реалии и возможности / М. Н. Мамедов // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 18–21.

57. **Метаболический синдром** / Отчет Национального института сердца, легких и крови Американской ассоциации сердца, 2004 // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – № 13. – С. 66–68.

58. **Митьков, В. В.** Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В. В. Митьков, В. А. Сандриков. – М.: Видар, 1998. – Т. 5. – С. 119.

59. **Митьковская, Н. П.** Кардиопротекция при различных формах ишемической болезни сердца / Н. П. Митьковская, И. В. Патеюк // Мед. новости. – 2008. – № 8. – С. 25–29.

60. **Митьковская, Н. П.** Метаболический синдром – диагноз, вводящий в заблуждение / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко // Мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 27–29.

61. **Митьковская, Н. П.** Показатели микроциркуляции, периферической и центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / Н. П. Митьковская [и др.] // Весці НАН Беларусі. – 2005. – № 1. – С. 68–75.

62. **Митьковская, Н. П.** Показатели центральной гемодинамики и атеротромботические нарушения при метаболическом синдроме у больных ишемической болезнью сердца / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко // Актуальные вопросы кардиологии: тез. докл. XIII науч.-практ. конф. с симпозиумом «Сердечно-сосудистые заболевания в условиях Севера и Дальнего Востока», Тюмень, 2–3 ноября 2006 г. / Под ред. В. А. Кузнецова, А. Ю. Рычкова. – Тюмень, 2006. – С. 92–93.

63. **Митьковская, Н. П.** Современные подходы к ранней диагностике коронарного атеросклероза при метаболическом синдроме / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко // Рецепт (посвящен 30-летию РНПЦ «Кардиология»). – 2007. – С. 162–166.

64. **Митьковская, Н. П.** Функциональное состояние гормональных систем организма у больных ишемической болезнью сердца при метаболическом синдроме / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, Л. В. Картун // Клиническая лабораторная диагностика в XXI веке: материалы VII съезда специалистов клинич. лаб. диагностики, Минск, 25–26 окт. 2007 г. – Минск, 2007. – С. 215–218.

65. **Мохорт, Т. В.** Новые возможности в терапии сахарного диабета 2-го типа / Т. В. Мохорт, З. В. Забаровская, С. Ю. Антонычев // Мед. панорама. – 2002. – № 3. – С. 42–47.

66. **Мохорт, Т. В.** Современные принципы диагностики сахарного диабета и его классификация / Т. В. Мохорт, С. М. Остапенко, Е. А. Залуцкая // Рецепт. – 2000. – № 5. – С. 45–48.

67. **Мрочек, А. Г.** Диагностическая ценность нагрузочных тестов и суточного мониторирования ЭКГ в диагностике ИБС и ее осложнений у больных сахарным диабетом / А. Г. Мрочек, Д. Б. Гончарик // Рецепт. – 2000. – № 5. – С. 67–69.

68. **Мурашко, Н. В.** Сахарный диабет 2-го типа и антропометрические индексы / Н. В. Мурашко, Л. И. Данилова // Рецепт. – 2000. – № 5. – С. 85–87.

69. **Напалков, Д. А.** Тиазидные диуретики в лечении артериальной гипертензии / Д. А. Напалков // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 89–90.

70. **Напалков, Д. А.** Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания / Д. А. Напалков, Н. М. Сеидова, В. А. Сулимов // Лечащий врач. – 2008. – № 4. – С. 58–61.

71. **Насонов, Е. Л.** Иммунологические маркеры атеросклероза / Е. Л. Насонов // Терапевт. арх. – 2002. – № 5. – С. 80–85.

72. **Насонов, Е. Л.** С-реактивный белок при атеросклерозе (новые данные) / Е. Л. Насонов, Е. В. Панюкова, Е. Н. Александрова // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 53–62.

73. **Некоторые** особенности течения атеросклероза при профессиональных заболеваниях / Л. А. Мерзликин [и др.] // Терапевт. – 2008. – № 3. – С. 20–21.

74. **Оганов, Р. Г.** Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина высокой смертности населения России / Р. Г. Оганов // Терапевт. – 2008. – № 5. – С. 70–73.

75. **Ожирение** и артериальная гипертония / А. М. Шилов [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 8–12.

76. **Окороков, А. Н.** Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней сердца и сосудов / А. Н. Окороков. – М.: Мед. лит., 2000. – Т. 6. – 464 с.

77. **Окороков, А. Н.** Метаболический синдром: клиника, диагностика, лечение / А. Н. Окороков. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2007. – 17 с.
78. **Островский, Ю. П.** Хирургия сердца: руководство / Ю. П. Островский. – М.: Мед. лит., 2007. – 561 с.
79. **Перова, Н. В.** Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний / Н. В. Перова, В. А. Метельская, Р. Г. Оганов // *Международ. мед. журн.* – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 6–10.
80. **Петри, А.** Наглядная статистика в медицине: пер. с англ. / А. Петри, К. Сэбин. Сер. «Статистика на отлично». – М., 2003. – 467 с.
81. **Показатели** микроциркуляции, периферической и центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / Н. П. Митьковская [и др.] // *Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2005. – № 1. – С. 68–74.
82. **Полонецкий, Л. З.** Диагностика начальной стадии левожелудочковой недостаточности / Л. З. Полонецкий, Л. Н. Лахонько, И. Л. Полонецкий // *IV съезд кардиологов Республики Беларусь: сб. докл.* – Минск, 2000. – С. 227–228.
83. **Реброва, О. Ю.** Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ **Statistica Windows** / О. Ю. Реброва. – М.: Статистика, 2000. – 384 с.
84. **Регресс** гипертрофии левого желудочка сердца у больных с эссенциальной артериальной гипертензией и сахарным диабетом под влиянием моксонидина / А. И. Дядык [и др.] // *Укр. кардиол. журн.* – 2003. – № 4. – С. 41–45.
85. **Результаты** иммунологического исследования у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Н. П. Митьковская [и др.] // *Современные диагностические технологии на службе здравоохранения: сб. науч. тр.* – Минск, 2004. – С. 158–160.
86. **Реологические** изменения крови и плазмы и дисфункция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / Н. П. Митьковская [и др.] // *Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы Второй всерос. науч. конф., Москва, 2–4 февр. 2005 г.* – М., 2005. – С. 231–232.
87. **Руженцова, У. Ю.** Взаимосвязь между симпатической нервной системой и эндотелином-1 в капиллярном кровотоке у больных ишемической болезнью сердца – значение GNB3 C852T полиморфизма / У. Ю. Руженцова // *Лечащий врач.* – 2008. – № 1. – С. 87–92.
88. **Саад, Ф.** Тестостерон, воспаление и атеросклероз / Ф. Саад // *Терапевт.* – 2008. – № 1. – С. 36–40.
89. **Сабших, Р.** Существует ли взаимосвязь между гипогонадизмом и метаболическим синдромом / Р. Сабших // *Терапевт.* – 2008. – № 1. – С. 33–35.

90. **Связь** абдоминального типа ожирения и синдрома инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией / М. Н. Мамедов [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 9. – С. 13–21.

91. **Сидоренко, Г. И.** Творчество и медицина: поиск неочевидных решений / Г. И. Сидоренко. – Минск: ГУ РНМБ, 2002. – 164 с.

92. **Скрининговое** исследование коронарного кальциноза при комплексной оценке поражения сосудов сердца у лиц с метаболическим синдромом / Н. П. Митьковская [и др.] // Актуальные вопросы кардиологии: тез. докл., XIV науч.-практ. конф. с междунар. участием с III Междунар. сим. по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, Тюмень, 21–23 ноября 2007 г. / Под ред. В. А. Кузнецова, А. Ю. Рычкова. – Тюмень, 2007. – С. 147–149.

93. **Смирнова, О. М.** Гетерогенность сахарного диабета. Особенности дебюта заболевания / О. М. Смирнова. – М.: Практика, 2001. – 127 с.

94. **Соколова, Л. К.** Особенности развития ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Л. К. Соколова; Ин-т эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комисаренко АМН Украины. – Киев, 2000. – 19 с.

95. **Соколов, Е. И.** Метаболический синдром / Е. И. Соколов. – М.: ЗАО «РКИ Соверопресс», 2005. – 48 с.

96. **Струтынский, А. В.** Эхокардиограмма: анализ и интерпретация: учеб. пособие / А. В. Струтынский. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 208 с.

97. **Сыркин, А. Л.** Нагрузочные ЭКГ-тесты: 10 шагов к практике / А. Л. Сыркин. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 208 с.

98. **Суджаева, О. А.** Особенности формирования психогенной ишемии у женщин в сравнении с мужчинами в раннем подростковом периоде инфаркта миокарда / О. А. Суджаева, С. Г. Суджаева // Мед. панорама. – 2002. – № 6. – С. 11–14.

99. **Терещенко, И. В.** Эндокринная функция жировой ткани: проблемы лечения ожирения / И. В. Терещенко // Клин. мед. – 2002. – № 7. – С. 9–14.

100. **Терновой, С. К.** Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий / С. К. Терновой, В. Е. Сеницын, Н. В. Гагарина. – М.: Атмосфера, 2003. – 144 с.

101. **Терновой, С. К.** Спиральная компьютерная и электронно-лучевая ангиография / С. К. Терновой, В. Е. Сеницын. – М.: ВИДАР, 1998. – 141 с.

102. **Титов, В. Н.** Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза / В. Н. Титов. – М.: АЛТУС, 2002. – 495 с.

103. **Титов, В. Н.** Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса / В. Н. Титов // Рос. кардиол. журн. – 2000. – № 5. – С. 48–56.

104. **Тябут, Т. Д.** Некоронарогенные заболевания миокарда. Инфекционный эндокардит: курс лекций / Т. Д. Тябут. – Минск: БелМАПО, 2004. – 146 с.



105. **Фармакологическая** коррекция нарушений микроциркуляции у больных с диабетической дистальной полинейропатией / А. Л. Верткин [и др.] // Терапевт. – 2008. – № 3. – С. 23–29.

106. **Чазова, И. Е.** Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. – М.: Медиа Медика, 2004. – 144 с.

107. **Чазова, И. Е.** Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 3. – С. 32–38.

108. **Чазова, И. Е.** Метаболический синдром и артериальная гипертония / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // Consilium medicum. – 2002. – № 11. – С. 587–590.

109. **Шевченко, О. П.** Метаболический синдром / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, А. О. Шевченко. – М.: Реафарм, 2004. – 136 с.

110. **Шестакова, М. В.** Сердечно-сосудистые факторы риска у пожилых больных сахарным диабетом 2-го типа и методы их коррекции / М. В. Шестакова, Л. А. Чугунова, М. Ш. Шамхалова // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 11. – С. 480–485.

111. **Шитова, Н. С.** Вариабельность сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца, страдающих сахарным диабетом 2-го типа: возможности клинического применения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Н. С. Шитова; Арханг. гос. мед. ин-т. – Архангельск, 2000. – 18 с.

112. **Шляхто, Е. В.** Ремоделирование сердца при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 5. – С. 232–234.

113. **Шляхто, Е. В.** Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Артериальная гипертония. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 22–29.

114. **Abrams, J.** C-reactive protein, inflammation, and coronary risk / J. Abrams // J. Cardiol. Clin. – 2003. – Vol. 21, N 3. – P. 327–331.

115. **ACC/AHA guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing)** // J. Am. Coll. of Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – P. 260–315.

116. **Accuracy of MSCT coronary angiography with 16-slice technology: first experience** / S. Leschka [et al.] // Eur Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1482–1487.

117. **Accuracy of thin-slice computed tomography in the detection of coronary stenoses** / E. Martuscelli [et al.] // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 25, N 12. – P. 8–1043.

118. **Acute and chronic effects of hormone replacement therapy on the cardiovascular system in healthy postmenopausal women** / L. D. Kirwan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2004. – Vol. 89, N 4. – P. 1618–1629.

119. **Agabiti-Rosei, E.** Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues / E. Agabiti-Rosei, M. L. Muiesan // Blood Pressure. – 2001. – Vol. 10, N 5. – P. 288–298.

120. **Age** and gender distributions of coronary artery calcium detected by EBCT in 35,246 adults / J. A. Hoff [et al.] // *Am. J. of Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 1335–1339.

121. **Age-and sex-based** nomograms from coronary artery calcium score as determined by electron beam CT / T. L. Mitchell [et al.] // *Am. J. of Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 4553–4556.

122. **Albareda, M.** Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during oral glucose tolerance test / M. Albareda, J. Rodriguez // *Diabetologia.* – 2000. – Vol. 43, N 9. – P. 1507–1511.

123. **American Heart Association** expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and American College of Cardiology // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 95, N 36. – P. 326–340.

124. **Assessment** of asymptomatic coronary disease in diabetic patients / C. Gazzaruso [et al.] // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25, N 3. – P. 1418–1424.

125. **Assessment** of coronary calcification by EBCT in symptomatic patients with normal, abnormal or equivocal exercise stress test / A. Schmermund [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1674–1682.

126. **Association** between coronary artery calcifications and non-coronary atherosclerosis in the Rotterdam Study / R. Vliegenthart [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 218.

127. **Association** of coronary heart disease with age-adjusted aortocoronary calcification in patients with familial hypercholesterolemia / J. M. Jensen [et al.] // *J. Int. Med.* – 2000. – Vol. 247. – P. 479–484.

128. **Association** of hormonal dysregulation with metabolic syndrome in older women: data from the InCHIANTI Study / M. Maggio [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 292. – P. 353–358.

129. **Association** of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis / T. A. Coutinho [et al.] // *Am. J. of Hypertension.* – 2008. – Vol. 20. – P. 83–89.

130. **Barbier, O.** Pleiotropic actions of peroxisome proliferators-activated receptors in lipid metabolism and arteriosclerosis / O. Barbier, I. Pineda, T. Duguay // *Arterioscleros. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – N 22. – P. 700–717.

131. **Baxter, J. D.** Cardiovascular Endocrinology / J. D. Baxter, W. F. Young, P. L. Webb // *Endocrine Reviews.* – 2003. – Vol. 24, N 3. – P. 253–260.

132. **Beckman, J. A.** Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management / J. A. Beckman, M. A. Creager, P. Libby // *J. AMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 2570–2581.

133. **Becker, C. R.** Imaging of noncalcified coronary plaques using helical CT with retrospective ECG-gating / C. R. Becker, A. Knez, B. Ohnesorge // *Am. J. of Roentgenol.* – 2000. – Vol. 175. – P. 423–424.

134. **Becker, C. R.** Visualisation and quantification of coronary calcification with EBCT and spiral CT / C. R. Becker // *Eur. Radiology*. – 2000. – Vol. 10. – P. 629–635.

135. **Berenson, G. S.** Emergence of obesity and cardiovascular risk for coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study / G. S. Berenson, S. R. Srinivasan // *Prev. Cardiol.* – 2001. – Vol. 3, N 4. – P. 116–121.

136. **Bergman, R. N.** The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes / R. N. Bergman, D. T. Finegood, S. E. Kahn // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32, N 2. – P. 35–45.

137. **Berkin, K. E.** Essential hypertension: the heart and hypertension / K. E. Berkin, S. G. Ball // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 86, N 5. – P. 467–475.

138. **Berry, C.** Coronary heart disease in patients with diabetes / C. Berry, J. C. Tardif, M. G. Bourassa // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, N 8. – P. 643–656.

139. **Bloomgarden, Z. T.** Developments in diabetes and insulin resistance / Z. T. Bloomgarden // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, N 4. – P. 161–167.

140. **Body** mass index and blood pressure on left ventricular mass and geometry in African Americans: the atherosclerotic risk in communities (ARIC) study / T. A. Fox [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44, N 1. – P. 55–60.

141. **Bonetti, P. O.** Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P. O. Bonetti, L. O. Lerman, A. Lerman // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23, N 2. – P. 168–175.

142. **Bonora, E.** Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity / E. Bonora, G. Targner, M. Alberiche // *Diabetes Care*. – 2000. – Vol 23, N 6. – P. 57–63.

143. **Budoff, M. J.** Coronary artery disease progression assessed by multislice spiral CT / M. J. Budoff, P. Raggi // *Am. J. of Cardiol.* – 2008. – Vol. 88. – P. 46–68.

144. **Cardiac** events and progression of coronary calcium score using EBT / A. S. Shah [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 604.

145. **Cardiac** events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic Coronary Heart Disease / E. Fagila [et al.] // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25, N 4. – P. 2032–2036.

146. **Cardiac** imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience / B. Ohnesorge [et al.] // *Radiology*. – 2000. – Vol. 217. – P. 564–571.

147. **Cardiac** imaging in the multisection spiral CT: initial experience / B. Ohnesorge [et al.] // *Radiology*. – 2000. – Vol. 217. – P. 564–571.

148. **Cardiac** imaging with rapid, retrospective ECG synchronized multilevel spiral CT [in German] / B. Ohnesorge [et al.] // *Radiologe*. – 2000. – Vol. 40. – P. 111–117.

149. **Cardiac** multidetector-row CT: first clinical results of retrospectively ECG-gated spiral with optimized temporal and spatial resolution [in

German] / A. F. Kopp [et al.] / Fortschr. Röntgenstr. – 2000. – Vol. 172. – P. 429–435.

150. **Caro, F.** Insulin resistance in obese and nonobese man / F. Caro // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 73, N 4. – P. 691–695.

151. **Carr, M. C.** Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk / M. C. Carr, J. D. Brunzell // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, N 6. – P. 2601–2607.

152. **Castelli, W.** Lipids, risk factors and ischemic heart disease / W. Castelli // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 12, N 3. – P. 19–43.

153. **Cesaretti, M. L.** Experimental models of insulin resistance and obesity: lessons learned / M. L. Cesaretti, O. J. Kohlmann // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 2, N 50. – P. 190–197.

154. **Characteristics of the Insulin Resistance Syndrome in Japanese Population. The Jichi Medical School Cohort Study / K. Karlio [et al.] // Arterioscleros. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – N 16. – P. 270–274.**

155. **Clouse, M. E.** Noninvasive screening for coronary artery disease with computed tomography is useful / M. E. Clouse // Circulation. – 2006. – Vol. 113, N 19. – P. 125–146.

156. **Cohn, J. N.** Introduction to surrogate markers / J. N. Cohn // Circulation. – 2004. – Vol. 109, N 25. – P. 20–31.

157. **Cohn, P. F.** Silent myocardial ischemia / P. F. Cohn, K. M. Fox, C. Daly // Circulation. – 2003. – Vol. 108, N 16. – P. 1263–1290.

158. **Comparison of definitions of the metabolic syndrome in adult Asian Indians / J. S. Wasir // J Assoc Physicians India. – 2008. – Vol 56, N 3. – P. 64–158.**

159. **Contrastenhanced electron beam CT to analyse the coronary arteries in patients after acute myocardial infarction / S. Achenbach [et al.] // Heart. – 2000. – Vol. 84. – P. 489–493.**

160. **Cooke, J. P.** Does leptin cause vascular disease? / J. P. Cooke, R. K. Oka // Circulation. – 2002. – Vol. 106, N 3. – P. 45–190.

161. **Coronary artery calcium areas by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: A histopathologic correlative study / J. A. Rumberger [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 92, N 74. – P. 2157–2162.**

162. **Coronary artery calcium evaluation by electron beam CT and its relation to new cardiovascular events / N. D. Wong [et al.] // Am. J. of Cardiol. – 2000. – Vol. 86. – P. 495–498.**

163. **Coronary artery stenoses. A phantom study using contrast enhanced three-dimensional electron beam tomography / B. Lu [et al.] // Clinical Imaging. – 2001. – Vol. 25. – P. 95–100.**

164. **Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors mean three-year**

outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) Project / A. J. Taylor [et al.] // *J. Am. Coll. of Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 807–814.

165. **Correlation** of coronary calcification and angiographically documented stenosis in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients / R. Haberl [et al.] // *J. Am. Coll. of Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 451–457.

166. **Cytokines**, endothelial dysfunction, and insulin resistance / S. Bonin-Guillaume [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 2, N 50. – P. 304–312.

167. **Davidson, N. O.** Apolipoprotein B: lipoprotein assembly and presecretory degradation / N. O. Davidson, G. S. Shelness // *Ann. Rev. Nutr.* – 2000. – Vol. 20, N 2. – P. 169–193.

168. **Davignon, J.** Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, N 25. – P. 37–42.

169. **De Pergola, G.** Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity / G. De Pergola // *J Endocrinol. Invest.* – 2002. – Vol. 25, N 10. – P. 899–904.

170. **Detection** of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects (DIAD study) / F. J. Wackers [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 108, N 7. – P. 1954–1961

171. **Diabetic** autonomic neuropathy / A. Vinic [et al.] // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26, N2. – P. 1553–1575.

172. **Diagnosis** and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement / S. M. Grundy [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2735–2752.

173. **Donahue, R. P.** Hyperinsulinemia and insulin resistance: associations with cardiovascular risk factors and disease/ R. P. Donahue, T. J. Orchard // *Cardiovascular Risk Factors.* – 2003. – N 1. – P. 12–18.

174. **Echocardiographic** wall motion abnormalities in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the life study / V. Palmieri [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41, N 1. – P. 75–82.

175. **Efficacy** and safety of atrasentan in patients with cardiovascular risk and early atherosclerosis / E. Raichlin [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 8, N 11. – P. 45–58.

176. **Effect** of electrocardiogram triggering on reproducibility of coronary artery calcium scoring / S. Mayo [et al.] // *Radiology.* – 2001. – Vol. 220. – P. 707–711.

177. **Effect** of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women / G. Giugliano [et al.] // *Br. J. Plast. Surg.* – 2004. – Vol. 57, N 1. – P. 190–194.

178. **Effects** of losartan on serum total and high-molecular weight adiponectin concentrations in hypertensive patients with metabolic syndrome / T. Uchida // *Metabolism.* – 2008. – Vol. 57, N 9. – P. 85–1278.

179. **Endocannabinoids** and the control of energy homeostasis / G. Kunos [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol 11, N 8. – P. 312–428.

180. **Epidemiology** and factor analysis of obesity, hypertension and dyslipidemia / D. J. Shmulewitz [et al.] // *Hum. Hered.* – 2001. – Vol. 44, N 3. – P. 8–19.
181. **Exercise** testing and EBCT in the evaluation of coronary artery disease / D. M. Shavelle [et al.] // *J. Am. Coll. of Cardiol.* – 2000. – Vol 36. – P. 32–38.
182. **Excessive** sympathetic activation in heart failure with obesity and metabolic syndrome / G. Grassi [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 535.
183. **Expert** Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) // *J. A. M. A.* – 2001. – Vol. 285. – P. 2486–2497.
184. **Feigenbaum, H.** Echocardiography – 5<sup>th</sup> ed. / H. Feigenbaum. – N. Y.: Lea&Febiger, 1994. – 695 p.
185. **Fontbonne, A.** The insulin resistance Syndrome and Paris Prospective Study / A. Fontbonne, A. Charli // *Cardiovascular Risk Factors.* – 2003. – N 3. – P. 36–43.
186. **Francischetti, E. A.** Obesity – hypertension: an ongoing pandemic / E. A. Francischetti, V. A. Genelhu // *Int. J. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 2, N 6. – P. 269–280.
187. **Frequency** of silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients and relation with poor glycemic control / M. Araz [et al.] // *Act Diabetol.* – 2004. – Vol. 41, N 6. – P. 38–43.
188. **Funahashi, T.** Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia / T. Funahashi // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, N 9. – P. 257–263.
189. **Garg, A.** Regional adiposity and insulin resistance / A. Garg // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2004. – Vol. 89, N 9. – P. 4206–4210.
190. **Giachelli, C. M.** Ectopic calcification: new concept in cellular regulation / C. M. Giachelli // *Am. J. of Cardiol.* – 2001. – Vol. 90, suppl. 3. – P. 31–37.
191. **Glass, C. K.** Atherosclerosis: the road ahead / C. K. Glass, J. L. Wilzturn // *Cell.* – 2001. – N 104. – P. 503–516.
192. **Glucose** metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study / A. Norhammar [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359, N 3. – P. 214–404.
193. **Grigorenko, E. A.** Atherothrombotic changes and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with premature coronary artery disease in Belarus / E. A. Grigorenko, N. P. Mitkovskaya // 17<sup>th</sup> International Postgraduate Course on Cardiovascular Disease, Davos, Switzerland, Febr. 11–16, 2007. – Davos, 2007. – P. 6.
194. **Hecht, H. S.** Lipid disorders and plaque imaging / H. S. Hecht // *Am. J. of Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 56–58.
195. **High** leptin levels are associated with stroke / S. Soderberg [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2003. – Vol. 15, N 6. – P. 9–63.
196. **High** prevalence of metabolic syndrome among young women with premature coronary artery disease / T. Hasan T., [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2005. – Vol. 16, N 1. – P. 37–40.

197. **Hingorani, A. D.** Linking observational and genetic approaches to determine the role of C-reactive protein in heart disease risk / A. D. Hingorani, T. Shah, J. P. Casas // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 19, N 27. – P. 1261–1263.

198. **Hotamasligil, G. S.** Molecular mechanism of insulin resistance and the role of the adipocyte / G. S. Hotamasligil // *Int. J. Obes.* – 2000. – Vol. 24, suppl. 4. – P. 23–27.

199. **Identification** of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by EBCT / P. Raggi [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 850–855.

200. **Identifying** risk factors for metabolic syndrome in biomedical text / M. Fiszman [et al.] // *AMIA Annu Symp Proc.* – 2007. – Vol. 11, N 10. – P. 53–249.

201. **Image** quality and diagnostic accuracy of 16-slice multidetector spiral computed tomography for the detection of coronary artery disease in elderly patients / C. Burgstahler [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2005. – Vol. 29, N 6. – P. 8–734.

202. **Image** quality and diagnostic accuracy of 16-slice multidetector computed tomography for the detection of coronary artery disease in obese patients / C. Burgstahler [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2006. – Vol. 30, N 3. – P. 73–569.

203. **Impact** of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes / R. N. Guzder [et al.] // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49, № 11. – P. 49–55.

204. **Improved** diagnostic accuracy with 16-row multi-slice computed tomography coronary angiography / N. R. Mollet [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, N 1. – P. 32–128.

205. **Incidence** and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease / B. C. Salymoss [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2003. – Vol. 14, N 3. – P. 207–212.

206. **Independent** association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance / P. Iozzo [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51, N 1. – P. 40–203.

207. **Insulin** resistance and hyper secretion in obesity / E. Ferrannini [et al.] // *J Clin Invest.* – 2002. – Vol. 287, N 1. – P. 356–359.

208. **Insulin** resistance, lipoproteins, body fat and haemostatic in nonobese men with angina and a normal or abnormal coronary angiogram / C. Ley C [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 2, N 14. – P. 377–383.

209. **Is non-diabetic** hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies / E. B. Levitan [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164, N 8 – P. 2147–2155.

210. **Kachelriess, M.** ECG-correlated image reconstruction from sub-second multislice spiral CT scans of the heart / M. Kachelriess, S. Ulzheimer, W. A. Kalender // *Med. Phys.* – 2000. – Vol. 27. – P. 1881–1902.

211. **Kahn, S. E.** The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes / S. E. Kahn // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46, N 7. – P. 3–19.

212. **Kannel, W.** Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension / W. Kannel // *J. Hum Hypertens*. – 2000. – Vol. 14, N 2. – P. 83–90.

213. **Kaski, J. C.** Cardiac syndrome X: diagnosis, pathogenesis and management / J. C. Kaski, G. Aldama, J. Cosin-Sales // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2004. – Vol. 4, N 3. – P. 179–194.

214. **Kaski, J. C.** Inflammation, infection and acute coronary plaque events / J. C. Kaski, E. G. Zouridakis // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 3, N 1. – P. 10–15.

215. **Katsuki, A.** Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes / A. Katsuki, Y. Sumida, E. Gabazza // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24, N 14. – P. 362–365.

216. **Khare, K. R.** Cost-effectiveness decision analysis model comparing 16-slice computed tomography with other means of evaluation chest pain / K. R. Khare // *Acad Emerg Med*. – 2006. – Vol. 13, suppl 1. – P 98–105.

217. **Knez, A.** Noninvasive detection of coronary artery stenosis by multislice helical CT / A. Knez, C. Becker, B. Ohnesorge // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 1221–1229.

218. **Komuto, R.** Tangier disease with continuous massive and longitudinal diffuse calcification in the coronary arteries / R. Komuto, S. Yamashita, S. Sumitsuji // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P 2446–2448.

219. **Laakso, M.** Insulin resistance Syndrome in Finland / M. Laakso, T. Ronema, L. Mykkanen // *Cardiovascular Risk factors*. – 1993. – N 3. – P. 44–54.

220. **Lai, T.** Reversibility and pathohistological basis of left ventricular remodeling in hibernating myocardium / T. Lai, J. T. Fallon, J. Liu // *Cardiovasc. Pathol*. – 2000. – Vol. 9, N 3. – P. 323–335.

221. **Lee, R. T.** Atherosclerotic lesion mechanics versus biology / R. T. Lee // *Z. Kardiol*. – 2000. – Vol. 89, suppl. 2. – P. 80–84.

222. **Lekakis, J. P.** Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis / J. P. Lekakis, C. M. Paramichael, A. T. Cimponeriu // *Am. J. of Cardiol*. – 2000. – Vol. 85. – P. 949–952.

223. **Libby, P.** Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization / P. Libby // *Am J Cardiol*. – 2000. – Vol. 86, N 12. – P. 39–99.

224. **Linden, D.** Growth hormone and PPAR in the regulation of lipoprotein metabolism / D. Linden. – Goteborg University, 2002. – 308 p.

225. **Lipid-lowering** therapy with cerivastatin significantly reduces the progression of coronary calcification measured by electron beam tomography / S. Achenbach [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22, suppl. 1. – P. 252.



226. **Lipoproteins**, body fat and hypertension in nonobese men with angina and normal or abnormal angiograms / C. Ley [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 11, N 8. – P. 54–58.

227. **Lui, J.** Syndrome X: prevalence in large population study / J. Lui, M. Trevisan, A. Menotti // *NMCD.* – 2000. – N 7. – P. 70–76.

228. **Lustig, R. H.** Autonomic dysfunction of the  $\beta$ 3-cell and the pathogenesis of obesity / R. H. Lustig // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2003. – Vol. 4, N 6. – P. 23–32.

229. **Macauley, K.** Diagnosing insulin resistance in the general population / K. Macauley, S. Williams, J. Mann // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24, N 3. – P. 460–464.

230. **Markers** of inflammation and cardiovascular disease / T. A. Pearson [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 107. – P. 499–511.

231. **Markers** of myocardial damage and inflammation in relationship to long-term mortality in unstable coronary artery disease / B. Linahl [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, N 14. – P. 139–147.

232. **Mak, K. H.** Emerging concepts in the management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus / K. H. Mak, E. J. Topol // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35, N 3. – P. 563–568.

233. **Mechanisms** of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance / R. Basu [et al.] // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, N 7. – P. 1738–1748.

234. **Metabolic** syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein: the MADRIC (MADrid RIesgo Cardiovascular) Study / M. A. Martinez [et al.] // *Metabolism.* – 2008. – Vol. 57, N 9. – P. 40–1232.

235. **Microvascular** dysfunction in chronic total coronary occlusions / G. S. Werner [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, N 10. – P. 1129–1134.

236. **Mitkovskaya, N. P.** Indices of the central hemodynamic in metabolic syndrome in patients with Ischemic Heart Disease / N. P. Mitkovskaya, E. A. Grigorenko, S. L. Ovodok // *Abstr. book of XV World Cong. Int. Cardiac Doppler Society in conjunction with Russian National Conference on Cardiac Resynchronization and Cardioversion Defibrillation, Tyumen, Russia, May 24–26, 2006.* – Tyumen, 2006. – P. 15–16.

237. **Monocyte** count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis / C. M. Chapman [et al.] // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35, N 7. – P. 1619–1624.

238. **Multidetector** – row CT for noninvasive coronary angiography: result in 102 patients / A. Kopp [et al.] // *Radiology.* – 2000. – Vol. 17. – P. 375.

239. **Multislice-detector-helical** computed tomography for noninvasive angiography: a new imaging modality for determination of severe coronary artery disease / A. Knez [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 411.

240. **Nikolaidis, L. A.** Peroxisome proliferator activator receptors (PPAR), insulin resistance, and cardiomyopathy: friends or foes for the diabetic pa-

- tient with heart failure? / L. A. Nikolaidis, T. B. Levine // *Cardiol. Rev.* – 2004. – Vol. 12, N 3. – P. 158–170.
241. **New** risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment / J. C. Fruchart [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, N 25. – P. 15–19.
242. **Noninvasive** coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT / S. Achenbach [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, N 23. – P. 2823–2828.
243. **Noninvasive** diagnosis of coronary artery disease with 16-slice computed tomography / G. S. Gulati [et al.] // *Natl Med J India.* – 2005. – Vol. 18, N 5. – P. 41–236.
244. **Osteopontin** inhibits mineral deposition and promotes resorption of ectopic calcification / S. A. Steitz [et al.] // *Z. Kardiol.* – 2001. – Vol. 90, suppl. 3. – P. 36.
245. **Pathologic** validation of a new method to quantify coronary calcific deposits in vivo using intravascular ultrasound / D. S. Scott [et al.] // *Am. J. of Cardiol.* – 2000. – Vol. 85. – P. 37–40.
246. **Pathophysiology** of calcium deposition in coronary arteries / A. P. Burke [et al.] // *Herz.* – 2001. – Vol. 26. – P. 239–244.
247. **Peroxisome** proliferators-activated receptors and atherogenesis / N. Marx [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94, N 9. – P. 1168–1178.
248. **Plasma** leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) / A. M. Wallace [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, N 1. – P. 62–305.
249. **Prediction** of coronary events with electron beam CT / Y. Arad [et al.] // *J. Am. Coll. of Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1253–1260.
250. **Prentice, A. M.** Obesity and its potential mechanistic basic / A. M. Prentice // *Br. J. Med. Bull.* – 2001. – Vol. 60, N 11. – P. 51–67.
251. **Prevalence** and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction / M. Zeller [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165, N 14. – P. 1192–1198.
252. **Prevalence** of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity / M. Caceres [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2008. – Vol. 12, N 8. – P. 1–31.
253. **Prevalence** of metabolic syndrome in patients < or = 45 years of age with acute myocardial infarction having percutaneous coronary intervention / E. Chung [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100, N 7. – P. 1052–1055.
254. **Prevalence** of metabolic syndrome in Spanish patients with established cardiovascular disease: CLYDIA study / P. Gamiz [et al.] // *Med. Clin.* – 2007. – Vol. 128, N 11. – P. 407–413.
255. **Prevalence** of metabolic syndrome in young patients with acute MI: does the Framingham Risk Score underestimate cardiovascular risk in this population? / S. Zarich [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2006. – Vol. 3, N 2. – P. 103–107.

256. **Proudfoot, D.** Biology of calcification in vascular cells: intima versus media / D. Proudfoot, C. M. Shanahan // *Herz.* – 2001. – Vol. 26 – P. 245–251.
257. **Quantification** of obstructive and nonobstructive coronary lesions by computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound / A. W. Leber [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 46 – P. 147–154.
258. **Quantitative** and qualitative accuracy of non-invasive coronary angiography using computed tomography / G. L. Raff [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 46 – P. 552–557.
259. **Quantitative** insulin sensitivity check index: a sample, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans / A. Katz A. [et al.] // *J. of Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2000. – Vol. 85, N 7. – P. 2402–2410.
260. **Raggi, P.** Prognostic implication of absolute and relative calcium scores / P. Raggi // *Herz.* – 2001. – Vol. 26. – P. 252–259.
261. **Raggi, P.** The use of EBCT as a tool for primary prevention / P. Raggi // *Am. J. of Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 28–32.
262. **Rates** of progression of coronary calcification by EBCT / M. J. Budoff [et al.] // *Am. J. of Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 8–11.
263. **Reaven, G.** Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance / G. Reaven, C. Hollenbeck, Y. Chen // *Diabetologia.* – 2001. – N 32. – P. 52–55.
264. **Regulation** of vascular calcification in atherosclerosis / F. Parhami [et al.] // *Z. Kardiol.* – 2001. – Vol. 90, suppl. 3. – P. 27–30.
265. **Relation** of coronary artery calcium identified by EBT to serum lipoprotein levels and implication for treatment / H. S. Hecht [et al.] // *Am. J. of Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 406–412.
266. **Relation** of C-reactive protein and fibrinogen to coronary artery calcium in subjects with systemic hypertension / I. J. Kullo [et al.] // *Am. J. of Cardiol.* – 2008. – Vol. 92. – P. 56–68.
267. **Relation** of C-reactive protein to obesity, adipose tissue hormones and cardiovascular risk factors in men treated with early percutaneous intervention in course of acute myocardial infarction / K. Piestrzeniewicz [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2007. – Vol. 11, N 4. – P. 621–629.
268. **Relationship** between coronary risk factors and arteriographic feature of coronary atherosclerosis / K. Hiyamuta [et al.] // *Jpn. Circ. J.* – 2008. – Vol. 54. – P. 442–447.
269. **Report** of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24, N 1. – P. 5–20.
270. **Risk** factors clustering in the insulin resistance syndrome / R. S. Gray [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 51, N 4. – P. 3120–3127.
271. **Rogowski, O.** Exploring the usefulness of inflammation-sensitive biomarkers to reveal potential sex differences in relation to low-grade inflam-

mation in individuals with the metabolic syndrome / O. Rogowski, I. Shapira, S. Berliner // *Metabolism*. – 2008. – Vol. 57, N 9. – P. 6–1221.

272. **Rosenson, R.** Intraindividual variability of fibrinogen levels and cardiovascular risk profile / R. Rosenson, C. Tangney, J. Hafner // *Arterioscler. Thromb.* – 2004. – Vol. 14, N 5. – P. 1928–1932.

273. **Russo, J.** Hospital practice: Cardiac Syndrome X / J. Russo, C. Kaski. – Overview, 2000. – 209 p.

274. **Schmermund, A.** Non-invasive computed tomographic coronary angiography: the end of the beginning / A. Schmermund, R. Erbel // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26, N 7. – P. 1451–1453.

275. **Screening** patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study / D. Georgiou [et al.] // *J. Am. Coll. of Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 105–110.

276. **Severity** of coronary artery calcification by EBCT predicts silent myocardial ischemia / T. D. Hedrick [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 244–251.

277. **Shaefer, E. R.** Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial / E. R. Shaefer, S. Lamon-Fava, J. L. Jenner // *J. Am. Med. Assoc.* – 1999. – Vol. 271. – P. 999–1003.

278. **Shimamoto, K.** Metabolic syndrome and mild hypertension / K. Shimamoto // *Nippon Rinsho*. – 2008. – Vol. 66, N 8. – P. 14–76.

279. **Shinozaki, K.** Insulin Resistance Associated With Compensatory Hyperinsulinemia as an Independent Risk Factor for Vasospastic Angina / K. Shinozaki, M. Suzuki, M. Ikebuchi // *Circulation*. – 2003. – Vol. 7, N 92. – P. 1749–1757.

280. **Sniderman, A.** Apo lipoprotein B, Apo lipoprotein A-1, insulin resistance and the metabolic syndrome / A. Sniderman, M. Faraj // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2007. – Vol. 41, N 6. – P. 38–43.

281. **Stary, H. C.** The development of calcium deposits in atherosclerotic lesion and their persistence after lipid regression / H. C. Stary // *Am. J. of Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 16–19.

282. **Stein, C. J.** The epidemic of obesity / C. J. Stein, G. A. Colditz // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2004. – Vol. 89, N 6. – P. 2522–2525.

283. **Structure** of apolipoprotein B in low density lipoproteins / J. P. Segrest [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2001. – Vol. 42, N 5. – P. 346–367.

284. **Sutton-Tyrrell, K.** Usefulness of EBCT to detect progression coronary and aortic calcium in middle-aged women / K. Sutton-Tyrrell, L. H. Kuller, D. Edmundowicz // *Am. J. of Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 560–564.

285. **Takahashi, A.** Pioglitazone effects on blood pressure in patients with metabolic syndrome / A. Takahashi, T. Kushiro // *Nippon Rinsho*. – 2008. – Vol. 66, N 8. – P. 15–91.

286. **Therapeutic** effects of fibrates in postprandial lipemia / G. D. Kolovou [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2008. – Vol. 8, N 4. – P. 55–243.

287. **The diagnostic** accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography compared with stress nuclear imaging in emergency department low-risk chest pain patients / M. J. Gallagher [et al.] // *Ann. of Emerg. Med.* – 2008. – Vol. 49, N 2. – P. 125–135.

288. **The effects** of type 2 diabetes mellitus on the gender difference in coronary artery calcification / H. M. Colhoun [et al.] // *J. Am. Coll. of Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 2160–2168.

289. **The fat-free** mass compartment influences leptin in men / R. Fernandez [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 142, N 6. – P. 25–29.

290. **The impact** of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques / H. Huang [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1051–1056.

291. **The influence** of motion artifacts conditioned by reconstruction on the coronary calcium score in MSCT / A. H. Mahnken [et al.] // *Fortschr. Röntgenstr.* – 2001. – Vol. 173. – P. 888–892.

292. **The metabolic** syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-years follow-up study in elderly non-diabetic Finns / J. Wang [et al.] // *European Heart Journal.* – 2007. – Vol. 12, N 4. – P. 27–38.

293. **The pivotal** role of endothelium in hypertension / S. Taddei [et al.] // *Medicographia.* – 2002. – Vol. 59, № 21. – P. 22–29.

294. **The relationship** between the metabolic score and sub-clinical atherosclerosis detected with electron beam computed tomography / M. E. Hunt [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2003. Vol. 4, N 14. – P. 317–322.

295. **The prevalence** of the metabolic syndrome components and their combinations in men and women with acute ischemic syndromes / R. Slapikas [et al.] // *Medicina.* – 2008. – Vol. 44, N 7. – P. 8–521.

296. **Tripathy, B.** Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study / B. Tripathy [et al.] // *Diabetes.* – 2000. – Vol. 49, N 6. – P. 80–975.

297. **Tuttle, K. R.** Sex differences in risk factors for coronary artery disease / K. R. Tuttle, R. A. Short // *Am. J. of Cardiol.* – 2008. – Vol. 87, N 6. – P. 1411–1414.

298. **Type A** behavior and coronary atherosclerosis / B. Sparagon [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol. 156. – P. 145–149.

299. **Unger, R. H.** Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders / R. H. Unger, L. Orci // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15, N 2. – P. 312–321.

300. **Usefulness** of topography of coronary calcium by EBCT in predicting the natural history of coronary atherosclerosis / A. Schmermund [et al.] // *Am. J. of Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 127–132.

301. **Variability** of repeated coronary artery calcium measurements by electron beam tomography / S. Achenbach [et al.] // *Am. J. of Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 210–213.

302. **Wallach, J.** Interpretation of diagnostic tests. – 7<sup>th</sup> ed. / J. Wallach. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – 1026 p.

303. **Wajchenberg, B. L.** Subcutaneous and visceral adipose tissue: their regulation to the metabolic syndrome // *Endocrine Rew.* – 2008. – Vol. 21, N 6. – P. 697–738.

304. **Welborn, T. A.** Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentration / T. A. Welborn, K. Wearne // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 2, N 8. – P. 154–160.

305. **Witztum, J. L.** Plasmas apolipoproteins A-I, A-II, B, C-I and E are glucosylated in hyperglycaemic diabetic subjects / J. L. Witztum // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 34, N 15. – P. 452–461.

306. **Woodford, F.** *Atherosclerosis X* / F. Woodford, J. Davignon, A. Sniderman. – Exc Medica, 1995. – 320 p.

307. **World Health Organization:** Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Complications. – Geneva: World Health Organization, 2000. – 138 p.

308. **Zee, R. Y.** Prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme D/I polymorphism and left ventricular remodeling in the healing and early afterload reducing therapy study / R. Y. Zee // *Clin. Genet.* – 2002. – Vol. 61, N 1. – P. 21–25.

309. **Zimmet, P.** Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance and other players / P. Zimmet // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 82, N 3 – P. 217–232.

Научное издание

**Митьковская Наталья Павловна  
Григоренко Елена Александровна  
Данилова Лариса Ивановна**

## **СЕРДЦЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ РИСК**

Редактор *Г. В. Малахова*

Художественный редактор *Т. Д. Царева*

Технический редактор *Т. В. Летьен*

Компьютерная верстка *Л. И. Кудерко*

Подписано в печать 29.12.2008. Формат 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Бум. офсетная. Гар-  
нитурa Times New Roman. Усл. печ. л. 14,7+0,21 вкл. Усл. кр.-отг. 15,75.  
Уч.-изд. л. 13,8. Тираж 700 экз. Заказ 156.

Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Белорусская  
наука». ЛИ № 02330/0131569 от 11.05.2005. Ул. Ф. Скорины, 40, 220141,  
г. Минск.

Республиканское унитарное предприятие «Типография «Победа».  
ЛП № 02330/0056832 от 30.04.2004. Ул. Тавлая, 11, 222310, г. Молодечно.

Сведения об авторах:

*Митьковская Наталья Павловна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая 3-й кафедрой внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Григоренко Елена Александровна* – ассистент 3-й кафедры внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Данилова Лариса Ивановна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»



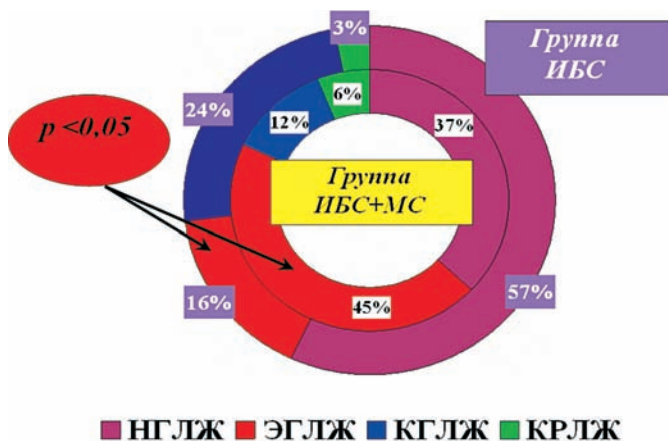


Рис. 2.5. Структура ремоделирования миокарда левого желудочка у больных ИБС: НГЛЖ – нормальная геометрическая модель левого желудочка; ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка; КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка

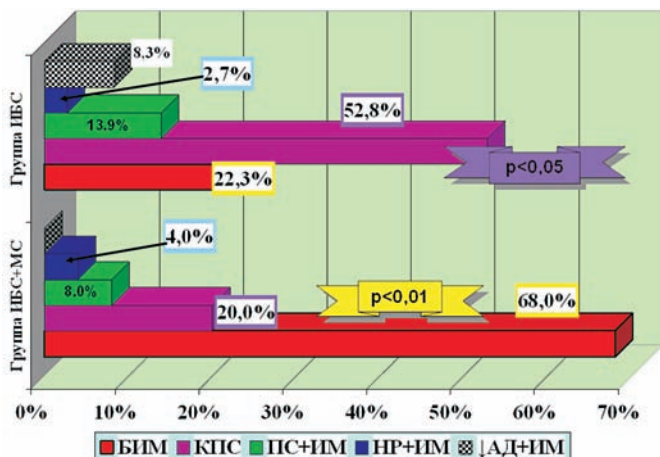


Рис. 2.7. Структура «положительных» нагрузочных тестов у больных ишемической болезнью сердца: БИМ – безболевого ишемия миокарда; КПС – классический приступ стенокардии; ПС+ИМ – приступ стенокардии в сочетании с ишемией миокарда; НР+ИМ – нарушения ритма в сочетании с ишемией миокарда, ↓АД+ИМ – гипотония в сочетании с ишемией миокарда

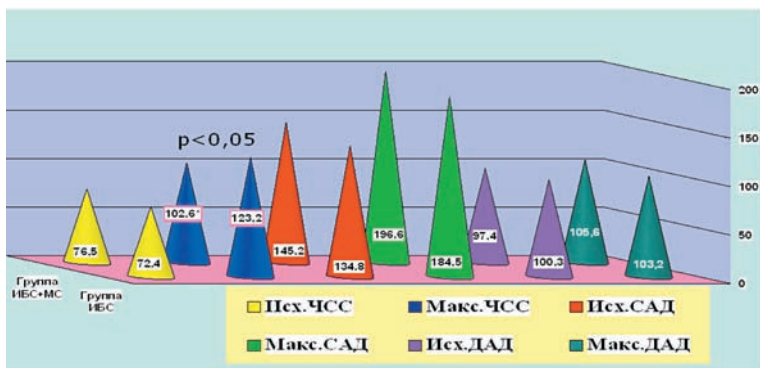


Рис. 2.8. Изменения основных гемодинамических показателей на фоне дозированной физической нагрузки у больных ИБС

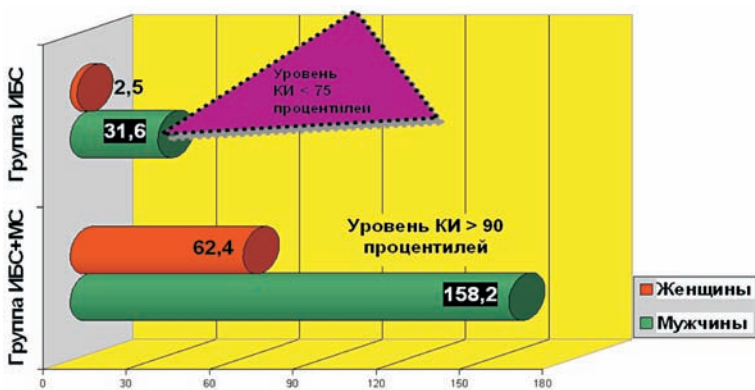


Рис. 2.11. Показатели кальциевого индекса у больных ИБС с учетом пола обследуемых



Рис. 2.12. Методика проведения мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий

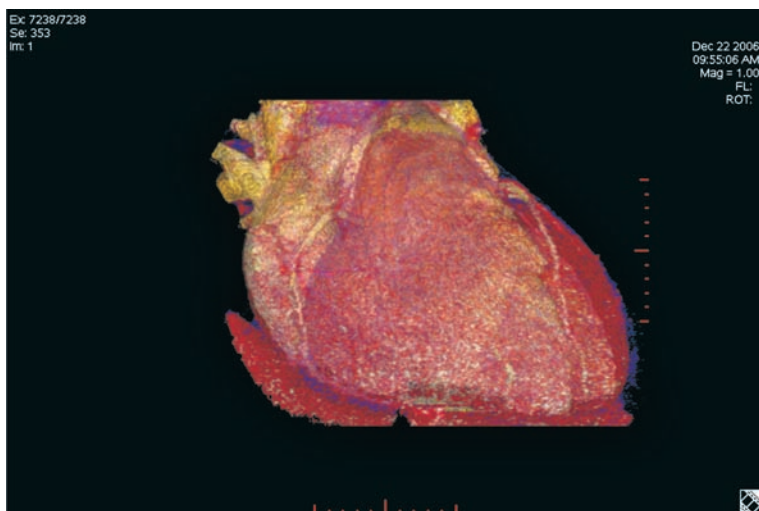


Рис. 2.14. Трехмерная реконструкция данных МСКТ-ангиографии



Рис. 2.15. Трехмерная визуализация коронарных артерий (SSD) при мультиспиральной компьютерной томографии

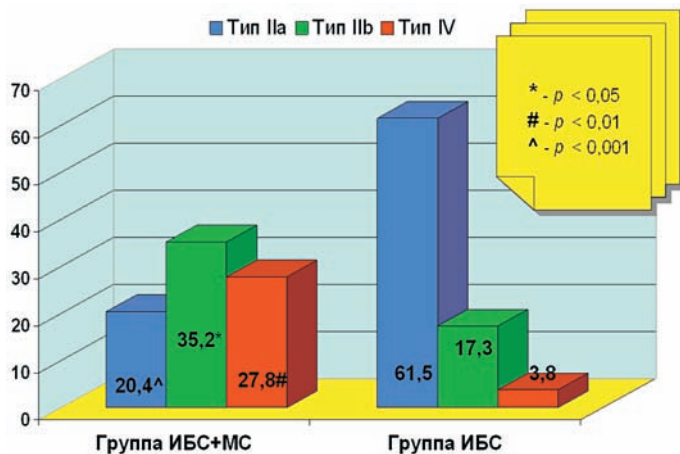


Рис. 3.3. Распространенность основных типов дислипидемии у больных ИБС