

На правах рукописи

ШУБАЕВ

Игорь Петрович

**«Ишемическая болезнь сердца у больных
с метаболическими нарушениями.**

Особенности течения, диагностики и тактики лечения».

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва 2023

**Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.
Бакулева» Минздрава России**

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

д.м.н., профессор, член-корр. РАН **Мацкеплишвили Симон Теймуразович**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Сандриков Валерий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики научно-клинического центра №1 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»;

Привалова Елена Витальевна - доктор медицинский наук, профессор кафедры госпитальной терапии №1, Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России;

Кисляк Оксана Андреевна - доктор медицинский наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «15» марта 2024 года в «14-00» часов на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, Рублевское шоссе 135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России и на сайтах ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «12» февраля 2024 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.038.01
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы. В настоящее время метаболический синдром (МС) рассматривается как лидирующая причина формирования сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ). Последние десятилетия характеризуются значительным ростом случаев МС во всем мире. Широко обсуждаются факторы риска и патогенез, оптимальные методы диагностики МС, необходимость индивидуализации подходов к его коррекции, что отвечает целям профилактики [Safaei M, et al, 2021].

На сегодняшний день распространение и популяризация термина «метаболический синдром» принимает все большую масштабность. Распространенность МС в общей популяции составляет около 15% [Ades P., et al, 2008], (от 10% до 40%, в зависимости от региона [Grundy S.M. 2020]. Среди населения в возрасте 40-60 лет признаки МС встречаются в 20-25% случаев [Cook S., et al, 2014]. Основа МС - ожирение является пандемическим заболеванием нынешнего столетия по версии ВОЗ и других международных организаций с ежегодной заболеваемостью примерно 0,8–0,9% [Abarca-Gómez L, et al, 2017].

МС определяется как комплекс сцепленных на патохимическом и патофизиологическом уровне факторов, обуславливающих чрезвычайно высокий суммарный риск развития ИБС и других заболеваний, связанных с атеросклерозом. В классическом варианте МС представляет собой сочетание артериальной гипертензии (АГ), абдоминального ожирения, дислипидемии и нарушения толерантности к углеводам. Наряду с классическими компонентами, при МС выявляются «вторичные» признаки: хроническое воспаление, гиперурикемия, повышение свертываемости крови и гипофибринолиз [Fihn SD, et al, 2012; Panigrahy D, et al, 2021].

При запущенных атеросклеротических поражениях, что особенно типично для пациентов с МС соотношение между специализированными медиаторами, способствующими разрешению, и провоспалительными липидами (лейкотриенами) очень низкое, что обеспечивает молекулярное объяснение особенностей неполного разрешения воспаления при этих поражениях [Bäck M, et al, 2019].

Документированная генетическая основа МС включает несколько хромосомных положений, многочисленные полиморфизмы, связанные с генами-кандидатами, различные генетические варианты, которые связаны с синдромом либо как признак, либо как связанные с метаболическим процессом объекты. Последние открытия, связанные со вкладом эпигенетических механизмов и оценкой роли генов в молекулярных системах, расширили наше понимание МС. Общая генетическая причина в настоящее время не установлена и требует дальнейшего изучения. МС - это многогранная патология со множеством свойств, возникающая в результате взаимодействия между гиподинамией, пищевым поведением и генетической предрасположенностью. Гетерогенность и многофакторная наследуемость МС являются проблемой для понимания факторов, лежащих в основе ассоциации этих признаков [Rana S, et al, 2022].

Цель исследования – Изучить основные клинико-лабораторные, функциональные и геномные характеристики состояния сердечно-сосудистой системы и результаты лечения больных с ИБС и метаболическими нарушениями.

Задачи исследования:

1. Особенности течения острого коронарного синдрома (ОКС) у больных с метаболическими нарушениями и отдаленные результаты лечения.
2. На основании комплексного клинико-инструментального обследования

установить основные характеристики состояния сердечно-сосудистой системы у больных с хроническим течением ИБС с метаболическими нарушениями.

3. Изучить деформационные свойства миокарда левого желудочка у больных ИБС и метаболическим синдромом.

4. Исследовать динамику провоспалительных и прокоагулянтных факторов, а также маркеров антиоксидантной и антиапоптотической защиты у больных ИБС в сочетании с метаболическим синдромом

5. Оценить результаты геномных исследований у больных с ИБС и метаболическими нарушениями.

Научная новизна. Диссертационная работа является первым отечественным исследованием, посвященным комплексному изучению проявления метаболического синдрома у больных ИБС, как при остром, так и хроническом течении заболевания. При метаболическом синдроме происходит развитие и проявление так называемой «метаболической кардиомиопатии», которая преимущественно проявляется нарушением диастолической функции, снижением резервных возможностей миокарда и ухудшением деформации миокарда. Причиной нарушений функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) при МС и ИБС является не только ишемия, но и непосредственное влияние неблагоприятных метаболических факторов (нарушения углеводного и липидного обменов), нарушение эндотелиальной функции микроциркуляторного русла, воспаление, провокация развития фиброза в миокарде артериальной гипертензией. В работе представлены изменения про- и противовоспалительных, антиоксидантных и антиапоптотических маркеров у пациентов ИБС в зависимости от ассоциации с МС. Воспалительные механизмы патогенеза при МС более выражены. Впервые представлен комплекс генов-кандидатов, участвующих в развитии МС у больных ИБС. Показана прямая зависимость его манифестации от носительства количества

сочетаний полиморфизмов генов-кандидатов липидного, адренергического, жирового обменов.

Практическая значимость. На основании проведенного исследования разработан диагностический алгоритм комплексной оценки клинико-функционального состояния больных при сочетании метаболического синдрома и ИБС, показано, у таких пациентов чаще выявляется диффузное поражение коронарных артерий, выраженное прогрессирование атеросклероза при 6-летнем наблюдении, отмечается меньшая эффективность реваскуляризации миокарда, повышенная провоспалительная готовность на клеточном уровне, сниженная противовоспалительная, антиапоптотическая и антиоксидантная активность, нарушение эндотелиальной функции, диастолической функции и деформации миокарда левого желудочка, отсутствие восстановления данных функций после реваскуляризации миокарда. При метаболическом синдроме показано значение определения сочетания полиморфизмов генов-кандидатов липидного, жирового и адренергического обменов.

Реализация результатов исследования. Полученные результаты используются в клинической практике клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России. Полученные результаты и практические рекомендации могут быть рекомендованы для передачи в другие кардиологические и кардиохирургические центры и отделения, занимающихся диагностикой и лечением больных ИБС и МС.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXII, XXIII, XXIV и XXV Ежегодных Сессиях Национального Медицинского Исследовательского Центра Сердечно-Сосудистой Хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2019, 2020, 2021, 2022 гг), на XXV, XXVI,

XXVII, XXVIII съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2019, 2020, 2021, 2022 гг). Диссертация апробирована 22 февраля 2023 г. на объединенной научной конференции клинико-диагностического отделения, отделения хирургического лечения ИБС и малоинвазивной коронарной хирургии, отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца, отдела клинической и производственной трансфузиологии и диагностической лаборатории, отделения рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту. Клиническое течение, распространенность различных форм и осложнения острого коронарного синдрома у больных с метаболическим синдромом не имеет значимых различий по сравнению с больными без него. При анализе морфологической основы ОКС показано, что при МС достоверно чаще выявляется окклюзия ПМЖВ и диффузное поражение коронарных артерий. Вне зависимости от наличия МС больные с ОКС получают сравнимое лечение в остром периоде заболевания с преобладанием ЧКВ над АКШ и МТ. У больных с МС чаще выполняется множественное стентирование коронарных артерий: 32% против 14% в группе без МС ($p=0,01$). При метаболическом синдроме шансы множественного стентирования составили 0,7, без МС - 0,2, отношение шансов составило $2,9 \pm 0,4$ (95%ДИ 1,2-7,0).

По прошествии времени (в среднем 5 лет) у пациентов с МС прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях более выражено, при этом наличие МС является фактором риска дальнейшего прогрессирования атеросклероза. Относительный риск прогрессирования атеросклероза в отдаленном периоде у больных перенесших ОКС и имеющих метаболический синдром составил $1,8 \pm 0,16$ (95%ДИ 1,3-2,5) с чувствительностью 70% и специфичностью 70%.

В отдаленном периоде после ОКС у больных с МС не отмечается улучшения систолической функции, тогда как без него, в среднем через 66 месяцев, происходит значительное улучшение систолической функции ЛЖ. Диастолическая дисфункция в отдаленном периоде после ОКС у больных с МС встречалась намного чаще, чем у больных без МС ($p=0,00001$), более того, отмечается увеличение числа больных на 14% ($p=0,001$) по сравнению с острым периодом при МС и только на 8% без МС ($p=0,3$). Ухудшение расслабления миокарда левого желудочка при МС сопровождается увеличением конечно-диастолического объема.

При хронической ИБС у больных кардиохирургического профиля при сравнимом многососудистом поражении коронарных артерий наличие МС сопровождается выраженным нарушением диастолической функции левого желудочка на фоне относительно сохранной систолической функции и умеренных изменениях со стороны сократимости миокарда ЛЖ.

Метаболический синдром у больных ИБС сопровождается нарушением деформации миокарда и скорости деформации миокарда, наиболее выраженные изменения отмечаются по МЖП. В группе больных с ИБС без МС улучшение деформации миокарда после коронарного шунтирования были существенными и степень увеличения показателя Strain составила 32% ($p=0,01$). В группе с МС реваскуляризация улучшила показатели деформации миокарда незначительно. Данный факт свидетельствует, что нарушение деформации миокарда обусловлено не только ишемическими изменениями, но и поражением миокарда вследствие воздействия различных метаболических факторов, что условно можно назвать как «метаболическая кардиомиопатия».

Абсолютное содержание интерлейкинов 6 и 8 у больных с МС в 2,5 и 1,7 раз превышали их содержание в крови у пациентов без МС. Относительная величина провоспалительных интерлейкинов (в отношении

всех интерлейкинов) также была выше у больных с МС, соответственно, в 3,5 и 1,3 раза. TNF-а у больных с МС составил $4,77 \pm 3,2$ против $3,24 \pm 2,6$ у пациентов без МС ($p=0,05$). Противовоспалительный маркер интерлейкин 10 был ниже при МС, чем без него, но без статистической достоверности. При расчете предикторного потенциала выявлено, что содержание интерлейкина-6 на уровне 3,3 пк/мл является относительным пороговым значением, зависящим от наличия метаболического синдрома, при этом относительный риск составил $1,909 \pm 0,28$ (95%ДИ 1,27 – 2,8). Изучение провоспалительных и прокоагулянтных факторов, антиоксидантной и антиапоптотической защиты у больных ИБС в сочетании с МС показало, что при данной совокупности метаболических нарушений липидного, углеводного обмена, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии наблюдается повышенная готовность к воспалению на клеточном уровне, сниженная антиоксидантная и антиапоптотическая активность, нарушение эндотелиальной функции.

Анализ носительства однонуклеотидных полиморфизмов 10 генов-кандидатов, связанных с регуляцией липидного обмена (APOA5, APOA2), симпато-адреналовой системы (ADRB2 и ADRB3), жирового обмена (FTO, VCR4, ADIPQ, ARL15, FAM7F1) и калликреин-кининовой системы (KNG1) выявил, что у возможность развития МС при наличии носительства одного полиморфного варианта имеет низкий шанс, при наличии 2-х и более мутантных аллелей – ОШ составило $56 \pm 1,5$. А у больных ИБС и ИБС+МС было выявлено ОШ - $5,6 \pm 0,7$ и $5,3 \pm 0,7$ при носительстве одного полиморфного варианта, при увеличении числа до 2 и выше ОШ резко увеличилось до $20 \pm 1,1$ и $19,2 \pm 1,1$. Полиморфизм генов APOA2 и FTO тесно связаны с развитием МС: отношение шансов встречаемости аллеля С гена APOA2 составило в группе ИБС+МС $18,7 \pm 1,2$, в группе ИБС $13,1 \pm 1,1$ и в группе с МС $28 \pm 1,5$; отношение шанса встречаемости аллеля Т гена FTO был соответственно $13,3 \pm 1,1$, $5,2 \pm 1,1$ и

28±1,5. Носительство полиморфизма генов среди больных ИБС и МС сопровождается большим числом инфарктов миокарда, более тяжелой клиникой коронарной недостаточности, меньшей эффективностью получаемой терапии, худшими показателями азотистого и липидного обмена, большим числом пораженных коронарных артерий, более частым поражением ПМЖВ и ОВ.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 24 печатных работы (14 статей) в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей Аттестационной Комиссией.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 271 страницах машинописного текста, иллюстрационный материал состоит из 47 таблиц и 22 рисунков. Указатель литературы включает 469 источников, из них работ отечественных авторов и иностранных работ – 15 и 454, соответственно.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика обследованных больных. В исследование включено 556 больных, находившихся на стационарном лечении и обследовании в клинико-диагностическом отделении НМИЦ ССХ им.А.Н.Бакулева. Все пациенты прошли обследование на верификацию диагноза ИБС и соответствующее лечение. 22 пациента (4%) не имели ИБС, часть больных имела только МС и 12 здоровых лиц составили контрольную группу при изучении полиморфизма генов. Средний возраст пациентов составил 59,3±5,2 лет. Мужчин было 82%, женщин – 18%. 96% больных имели различные формы ИБС. МС имел место в 55% случаев (рис1).

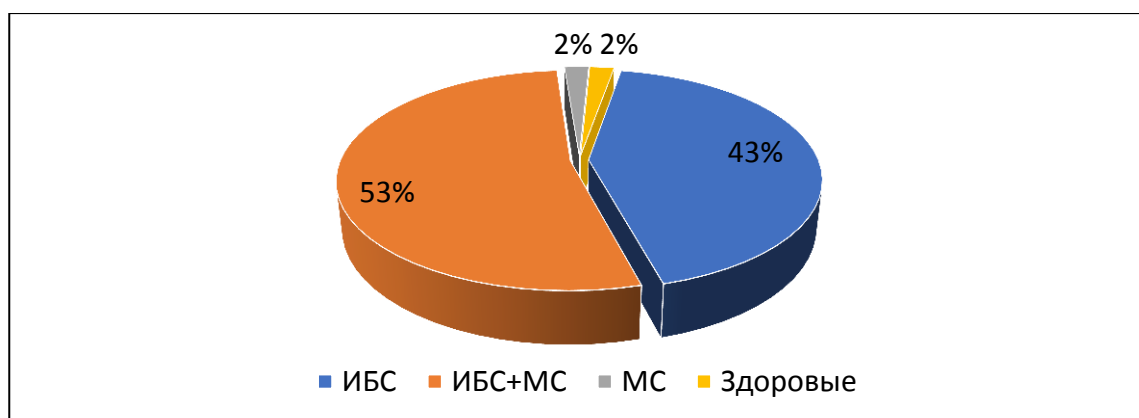


Рис. 1. Распределение больных.

ИБС была представлена в двух формах: ОКС 43% и стабильная ИБС 53%. Инфаркт миокарда в анамнезе указывали 356 пациентов (64%). Из факторов риска сердечно-сосудистой патологии были: артериальная гипертензия (90%), сахарный диабет (35%), нарушение толерантности к глюкозе (29,5%), курение (39%). Атеросклероз периферических артерий наблюдался: брахиоцефальных артерий (66%), артерий нижних конечностей (11,4%) и почечных артерий (6,3%). Все пациенты рассматривались в отдельных главах по соответствующим группам (рис2).

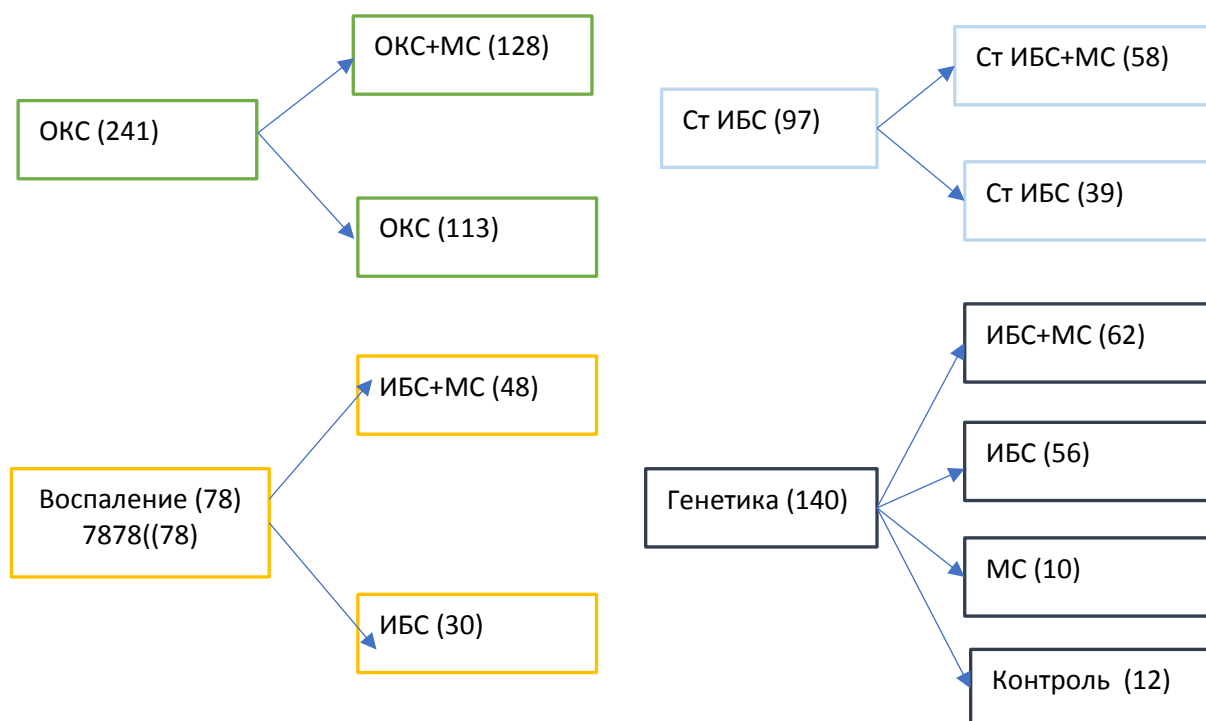


Рис.2. Группы исследования

Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с ОКС изучались у 241 больного, поступившего в стационар КДО НМИЦ ССХ им.А.Н.Бакулева в период с 2008 по 2013 годы, сроки наблюдения составили $6,1 \pm 3,01$ лет. Из 241 больного 113 не имели или имели 1-2 признака МС, 128 пациентов имели 3 и более признаков МС. Было сформировано 2 группы пациентов с ОКС: МС (-) - 113 пациентов и МС (+) – 128.

Диагноз МС выставлялся при наличии 3 и более из нижеуказанных признаков: 1) общее ожирение - $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$; 2) абдоминальное ожирение- у мужчин отношение окружность талии к окружности бедер $ОТ/ОБ > 0,90$ и у женщин $> 0,85$ или просто окружность талии более 94 см и 80 см соответственно; 3)артериальная гипертензия; 4)уровень глюкозы натощак $\geq 5,6 \text{ ммоль/л}$ или диагностированный диабет; 5)уровень холестерина ЛПВП $< 1,0 \text{ ммоль/л. (мужчины)}$; $< 1,3 \text{ ммоль/л. (женщины)}$; 6)уровень триглицеридов $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$.

Для изучения функционального состояния сердца при сочетании стабильной ИБС и МС было обследовано 97 больных. Они были разделены на 2 группы в зависимости от наличия у них МС. В 1 группу ИБС+МС вошли 58 пациентов, 39 больных ИБС без МС составили 2 группу.

В отдельной группе из 78 больных ИБС были изучены лабораторные показатели, характеризующие провоспалительный и прокоагулянтный статус (48 МС+ и 30 МС-).

Полиморфизм генов-кандидатов изучалась у 140 больных, из них: 62 ИБС + МС, 56 ИБС, 10 больных МС и контрольную группу составили 12 здоровых лиц. Из исследованных 10 генов-кандидатов полиморфизмы были выявлены не у всех пациентов. У некоторых лиц отмечались сочетания нескольких полиморфизмов.

Методы исследования.

Регистрация ЭКГ в 12 отведениях выполнялась всем пациентам на аппаратах «Cardiofax» (Nihon Kohden, Япония) и «Bioset – 3500» (Bioset, Германия). Эхокардиографическое исследование проведено с помощью аппаратов Vivid 4 (GE) и HDi 33 (Philips). Использовались все режимы для оценки морфо-функционального состояния сердца (В-, М-режимы, режим второй тканевой гармоники, цветной доплеровский режим, импульсно-волновой, непрерывно-волновой доплеровские режимы, тканевая доплерография). Оценивались размеры желудочков и предсердий, систолическая функция, сократительная способность (17 сегментная модель ЛЖ) и диастолическая функция (ДФ). Диастолическая дисфункция (ДД) диагностировалась по 5 основным показателям: септальной и латеральной скорости «е», отношению Е/е, скорости трикуспидальной регургитации, индексу объема левого предсердия (ЛП). В зависимости от тяжести определялись 3 степени ДД: 1 степень – 50% и более нарушения пяти признаков, но с нормальным давлением в ЛП, 2 степень – нарушение ДФ с повышенным давлением наполнения ЛЖ, 3 степень – нарушение ДФ с высоким давлением в ЛП. Деформация миокарда и скорость деформации миокарда оценивались по анализу цветной тканевой доплерограммы ЛЖ в трех позициях: 2х, 3х и 4хкамерной с визуализацией всех уровней и всех стенок ЛЖ. Использовалась рабочая станция QLAB фирмы Philips. Стресс-эхокардиография с Тредмил тестом проводилась по протоколу Брюса на системе «Shiller MTM -1500». Коронарография была выполнена на ангиографических установках «Axiom» (Siemens, Германия), Innova 2100 и Innova 3100 (GE, США). Исследование выполнялось по принятому в НМИЦ ССХ им.А.Н.Бакулева протоколу.

Оценка биохимического профиля проведена на анализаторе Architect c4000 (Abbott, США). Уровень глюкозы определялся с помощью гексокиназного метода. Исследование С-реактивного белка проводилось с помощью аппарата UniCel DxС 800 Cynchron Clinical System (Bercman

Coulter) турбидиметрическим методом, основанный на принципе взаимодействия антиген/антитело, используя реагент SYNCHRON CX Systems CX CRP Calibrator Set. Маркеры воспаления: TNF- α ; интерлейкины IL-6, IL-8, IL-10; P-селектин; L-селектин; ICAM-1; ICAM-8; фермент супероксиддисмутаза а также маркеры апоптоза: белок Bcl-2 и цитохром C были определены с помощью метода иммуноферментного анализа при использовании реактивов фирмы Bender MedSystems. Молекулярно – генетический анализ проведен на базе лаборатории Центра «Биоинженерия», г. Москва (руководитель- академик РАН Скрыбин К.Г.) Генотипировано 11 полиморфизмов 10 генов-кандидатов, связанных с регуляцией липидного обмена (APOA2, rs5082, 161223893, ch1, APOA5, rs 662799, 116792991, ch 11), симпато-адреналовой системы (ADRB2 rs1042714, 148826910, ch5, rs 1800888, 148827322, ch5 и ADRB3, rs4994, 37966280, ch8), жирового обмена (FTO, rs1121980, 53775335, ch16, MC4R, rs2229616, 60372043, ch18, ADIPQ, rs266717, 186812695, ch3, ARL15, rs4311394, 54004832, ch5, FAM7F1, rs6971091, 128723233, ch7) и калликреин-кининовой системы (KNG1, rs1851665, 186718609, ch3).

Статистический анализ.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Exell, Statistica 10, медицинская статистика. Применялись методы описательной статистики. Для количественных параметров были вычислены средние значения со стандартным отклонением. Для анализа статистической значимости параметров использовался точный критерий Стьюдента, Фишера. Предикторный анализ выполнялся с использованием коэффициента соответствия χ^2 , а также относительного риска с определением чувствительности и специфичности, вычислением отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Взаимосвязь признаков оценивалась методом ранговой корреляции Спирмена по шкале Чеддока: 0,1-0,3-слабая; 0,3-0,5-умеренная; 0,5-0,7-значимая; 0,7-0,9-

высокая; 0,9-1 – очень сильная корреляция. Достоверными считались результаты при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

Острый коронарный синдром у больных с метаболическим синдромом.

Проанализированы результаты 113 пациентов с ОКС и 128 с ОКС+МС. Сравнительная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Из 128 больных с МС 6% имели все 5 факторов: нарушение углеводного обмена, нарушение жирового обмена, нарушение липидного обмена (снижение ЛПВП и увеличение ТГ) и АГ, 36% имели 4 фактора, 58% - три фактора. ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСспST) перенесли одинаковое количество пациентов (Рис.3) ($p=0,43$). Передняя локализация инфаркта чаще встречалась у пациентов с МС (69% против 41%, $p=0,00001$), нижняя локализация - у больных без МС (60% против 34%, $p=0,00001$). При ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) у больных с МС было несколько больше вторичных эпизодов (13% и 8%, $p=0,2$). Нижняя локализация ОКСбпST наблюдалась чаще при наличии МС ($p=0,005$).

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов.

	МС(+)	МС (-)	P
Количество	128- 53%	113- 47%	0,35
Возраст (лет)	56±11	58±10,5	0,15
Мужчины	81,2%	81,4%	0,98
Женщины	18,8%	18,6%	0,9
Сахарный диабет	39%	9,7%	0,00001
Нарушение толерантности к глюкозе	27%	8%	0,01
Артериальная гипертензия	91,4%	65,4%	0,00001
Нарушение жирового обмена	63%	1,7%	0,00001
ИМТ	30,1±5,1	26,6±2,1	0,00001
Нарушение липидного обмена	73%	39%	0,00001
Количество признаков МС	3,5±0,6	1,4±0,7	0,00001
Курение	73%	39%	0,00001
Периферический атеросклероз	71%	62%	0,13

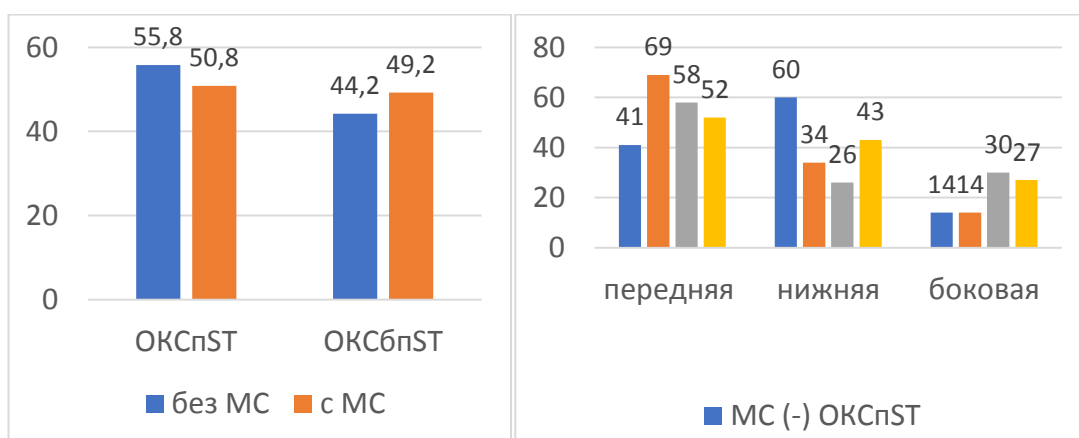


Рис 3. Характер и локализация ОКС

При MC и ОКС были значимо повышены уровни глюкозы, ЛПВН, триглицеридов и тропонина. Значения общего холестерина и ЛПНП между группами не различались (табл 2).

Таблица 2. Результаты лабораторного обследования.

		MC (-)	MC (+)	P
Глюкоза, ммоль/л	При ОКС	5,5±1,6	7,7±3,5	0,00001
	Отд. период	6,1±1,4	7,2±0,7	0,00001
	P	0,03	0,14	
Холестерин, ммоль/л	При ОКС	5,08±1,5	5,3±1,4	0,2
	Отд. период	4,5±1,1	4,7±1,2	0,18
	P	0,001	0,0003	
ЛПНП, ммоль/л	При ОКС	3,3±1,2	3,3±1,1	0,5
	Отд. период	2,4±0,8	2,7±0,3	0,0001
	P	0,00001	0,00001	
ЛПВП, ммоль/л	При ОКС	1,1±0,4	0,9±0,3	0,00001
	Отд. период	1,06±0,4	0,9±0,2	0,0001
	P	0,45	1,0	
Триглицериды, ммоль/л	При ОКС	1,3±0,7	2,1±0,9	0,00001
	Отд. период	1,2±0,5	1,6±0,9	0,0001
	P	0,21	0,00001	

В остром периоде заболевания размеры ЛЖ между группами существенно не различались, систолическая функция была одинаково

снижена ($ФВ-47\pm6\%$ и $46\pm7\%$, $p=0,23$). ДФ была нарушена достоверно чаще у пациентов с МС (84% против 68% , $p=0,004$).

Диффузное поражение коронарных артерий встречалось больше у больных с МС (63% против $50,1\%$, $p=0,04$). Среднее число коронарных артерий с гемодинамически незначимым поражением было в группе МС (-) $1,5\pm0,7$, а в группе МС (+) – $1,3\pm0,4$ ($p=0,006$). Среднее число коронарных артерий с гемодинамически значимым поражением соответственно $3,0\pm1,7$ и $3,2\pm1,6$ ($p=0,36$). Основные ветви коронарного русла были поражены практически идентично: количество стенозов и окклюзий было примерно одинаковым. Но соотношение окклюзий и стенозов было различным: в группе МС(-) окклюзии ПМЖВ преобладали в 2,7 раза, ОВ – в 1,2 раза, ПКА – в 2,7 раз. В группе МС(+) соотношение было другим: ПМЖВ – в 3,3 раза, ОВ – в 0,5 раз, ПКА – 1,6 раз. При поражении ветвей второго порядка (ДВ и ВТК) в обеих группах преобладали стенозы над окклюзиями: в 1 группе МС(-) ДВ – в 3,5 раза, ВТК – 2,1 раз, в группе МС(+) это соотношение было в два раза меньше – 1,2 и 1,4. То есть в группе больных ОКС и МС окклюзий ветвей второго порядка встречалось больше. (Рис4).

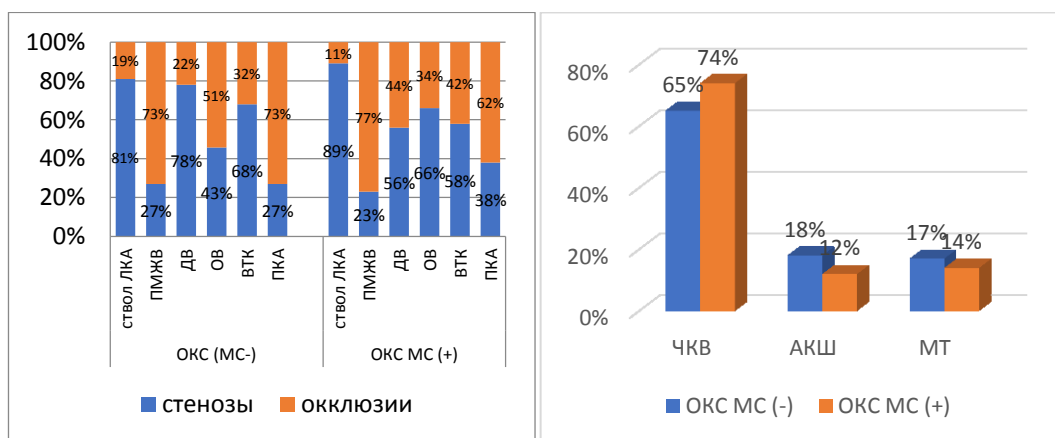


Рис.4. Распределение больных в зависимости от соотношения стенозов, окклюзий и вида лечения.

Из всех поступивших в отделение пациентов в группе МС(-) 65% пациентов были подвергнуты ЧКВ, АКШ – 18%; в группе МС(+) - 74% и

12%. Статистической разницы между группами не выявлено (рис.4). Множественное стентирование было проведено 14% в группе МС(-) и 32% МС(+) ($p=0,01$). При МС шанс множественного стентирования имелся в 0,7 случаях, без МС - 0,2, отношение шансов - $2,9 \pm 0,4$ (95%ДИ 1,2-7,0). Среднее количество имплантированных стентов составило в группе МС(-) $1,56 \pm 1,3$ и в группе МС (+) - $1,9 \pm 1,5$ ($p=0,06$). Медикаментозная терапия (МТ) была подобрана индивидуально согласно рекомендациям Минздрава России и Российского кардиологического общества. В группе пациентов, получавших МТ (17% и 14%) проводилась двойная антиагрегантная терапия (клопидогрель + аспирин-100%), гиполипидемическая терапия (статины 100%, эзетимиб 43%, фибраты 24%), ИАПФ (73%), БРА (27%), бета-адреноблокаторы (100%). По показаниям пациенты получали сахароснижающую терапию: инсулин (9%), пероральные гипогликемические препараты (35%) и метформин (54%).

Течение ОКС осложнилось у 3,5% в группе МС(-) и 3,9% в группе МС(+) ($p=0,86$). Осложнения при выполнении ЧКВ было одинаковым по 0,8% в обеих группах, при АКШ 1,7%, 2,3% соответственно ($p=0,74$). Госпитальная смертность составила 2,6% в группе МС(-) и 2,3% в МС(+) ($p=0,74$). Таким образом, больные с ОКС получили примерно одинаковое лечение в остром периоде с преобладанием ЧКВ над АКШ и медикаментозная терапия. У больных с МС было больше случаев множественного стентирования.

Период наблюдения за пациентами составил в среднем 66 месяцев, в группе МС(-) $5,75 \pm 1,5$ года (100 пациентов) и в группе МС (+) $5,9 \pm 1,5$ года (112 пациентов).

В отдаленном периоде после перенесенного ОКС содержание в крови глюкозы в группе МС(-) увеличивается существенно ($p=0,03$), у больных с МС(+) статистически значимо не меняется. Следует отметить положительную динамику со стороны липидного обмена: уменьшение

содержания атерогенных липидов и триглицеридов. В группе МС(+) отмечается уменьшение уровня триглицеридов, но все равно они были гораздо выше, чем у больных с МС(-). Однако позитивных изменений содержания антиатерогенных липидов не отмечено (табл. 2). При МС течение заболевания хуже, что выражается в увеличении размеров сердца и меньшем приросте ФВ. Прирост ФВ был в обеих группах, но степень прироста была различной – 10% и 15%. Выраженная диастолическая дисфункция (ДД) у больных с МС встречалась чаще и увеличение количества пациентов составил 14% ($p=0,001$) а при МС (-) на 8% ($p=0,3$).

В отдаленном периоде прослеживается уменьшение среднего числа гемодинамически незначимых стенозов в группе МС (-) до $1,2 \pm 0,4$ ($p=0,0001$), а в группе МС (+), наоборот, увеличение до $1,5 \pm 0,9$ ($p=0,02$). Гемодинамически значимые изменения в коронарных артериях уменьшаются в обеих группах: МС(-) до $2,6 \pm 1,6$ (по сравнению с исходным $p=0,06$) и МС(+) до $2,5 \pm 1,4$ (по сравнению с исходным $p=0,0004$) (разница между группами $p=0,6$).

Прогрессирование атеросклероза в общем наблюдалось у 41% больных без МС и 76% больных с МС ($p=0,00001$). Высокая значимость прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях в зависимости от наличия МС подтверждается коэффициентом Хи-квадрат ($17,6$, $p<0,001$). Относительный риск развития прогрессирования атеросклероза в отдаленном периоде у больных перенесших ОКС и МС(+) составил $1,8 \pm 0,16$ (95%ДИ 1,3-2,5) с чувствительностью 70% и специфичностью 70%. Шанс прогрессирования атеросклероза коронарных артерий может быть у каждого 3 больного с МС, тогда как без него только у 0,7. Отношение шансов составило $4,3 \pm 0,3$ (95% ДИ 2,1-9,0).

Таким образом, у пациентов с МС прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях было более выраженное. Наличие МС было фактором риска дальнейшего прогрессирования.

Хроническая ИБС и метаболический синдром.

Сочетание МС и хронического коронарного синдрома самое значимое и распространенное явление, взаимно усугубляющее течение и прогрессирование заболеваний. Для изучения клинико-функционального состояния при сочетании стабильной ИБС и МС было обследовано 97 больных кардиохирургического профиля (табл.3).

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика больных ИБС.

Показатели	ИБС+МС (n=58)	ИБС (n=39)	P
Возраст, лет	61,1±8,5	63,05±9,2	0,2
Возраст к моменту развития ИБС, лет	57,3±8,8	62,1±8,9	0,01
ИМТ, кг/м ²	31,4±3,8	26,7±2,7	0,00001
Окружность талии, см	116,4±13,2	97,5±5,3	0,00001
Отношение ОТ/ОБ	1,3±0,8	0,92±0,1	0,004
НЖО, %	71%	5,1%	0,00001
Артериальная гипертензия	95%	87%	0,15
Глюкоза, ммоль/л	6,7±2,4	5,4±0,6	0,001
Сахарный диабет, %	71%	38%	0,001
Хс-ЛПВП, ммоль/л	0,92±0,2	1,1±0,2	0,00001
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,8	1,1±0,6	0,00001
Дислипидемия, %	47%	26%	0,03
Среднее число признаков МС	3,6±0,7	1,6±0,5	0,00001

При МС ИБС развивается раньше ($p=0,01$). Распределение больных по различным возрастным категориям не показал существенной разницы. В таблице отражены очевидные факторы различий между группами согласно критерию их рандомизации. Больных с ожирением, дислипидемией, нарушением углеводного обмена было значительно больше в группе ИБС+МС. Но число больных с АГ было одинаковым ($p=0,15$). Естественно, среднее число признаков нарушения МС значительно превышало в группе ИБС+МС по сравнению с группой ИБС ($p=0,00001$).

Анализ клинического проявления ИБС и анатомического поражения коронарных артерий не показал существенной разницы между группами.

Среднее число поражения коронарных артерий на одного больного несколько было несколько больше у больных с МС. В обеих группах больных отмечалось тяжелое поражение коронарных артерий, требующее хирургическое лечение. Тяжесть коронарной недостаточности была документирована результатами стресс-ЭхоКГ – порог толерантности к нагрузке низкий в обеих группах – $1,9 \pm 0,6$ в группе ИБС+МС и $1,8 \pm 0,8$ в группе ИБС ($p=0,48$), максимальная ЧСС или порог ишемии миокарда составил соответственно 114 ± 35 в мин и 118 ± 29 в мин ($p=0,55$), время нагрузки – $4,3 \pm 1,6$ мин и $4,3 \pm 2,4$ мин ($p=1,0$).

Индексированные размеры ЛЖ в диастолу и систолу между группами не различались (табл. 4).

Таблица 4. Показатели систолической функции ЛЖ и ПЖ.

Показатели	ИБС+МС (n=58)	ИБС (n=39)	P
КДО, мл	$132 \pm 28,5$	$119,6 \pm 28,4$	0,2
КСО, мл	60 ± 18	$53,6 \pm 17,3$	0,01
ИКДО, мл	$63 \pm 12,5$	$61,6 \pm 12,3$	0,58
ИКСО, мл	$28,6 \pm 9,0$	$28 \pm 8,5$	0,74
ФВ, %	$54,8 \pm 6,3$	$55,2 \pm 6,1$	0,75
Резерв сократимости ЛЖ	$2,3 \pm 0,7$	$2,8 \pm 1,2$	0,01
ИНСС	$1,3 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3$	0,001
S ФКМК _{средняя} , см/сек	$7,6 \pm 1,2$	$7,7 \pm 0,9$	0,65
S ФКТК _{средняя} , см/сек	$10,1 \pm 2,2$	$10,1 \pm 1,6$	1,0
TAPSE, см.	$2,7 \pm 0,8$	$2,9 \pm 0,6$	0,18

Примечание: ИНСС-индекс нарушения сегментарной сократимости, S ФКМК – систолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, S ФКТК – систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Абсолютные средние значения КСО были существенно больше у больных ИБС+МС ($p=0,01$). ФВ была одинаково сохранной в обеих

группах. Но интегральный расчетный показатель РСЛЖ (резерв сократимости левого желудочка, зависящий от систолического АД и КСО) был значимо ниже у больных с МС, чем без него ($p=0,01$). Нарушение локальной сократимости также было более выраженным у больных с МС и составил $1,3\pm 0,3$ по сравнению с $1,1\pm 0,3$ у больных без МС ($p=0,001$). По данным тканевой доплерографии систолическая скорость движения атриовентрикулярных фиброзных колец не различалась между группами и была в пределах нормальных значений.

Таким образом, у больных ИБС при наличии МС отмечается более выраженное нарушение сократительной функции, включая резервные возможности, при этом общая систолическая функция и продольная систолическая функция сильно не страдают. Это относится и к функции правого желудочка.

Скоростные показатели трансмитрального потока и их производная E/A между группами существенно не различались и не выходили за пределы нормы, за исключением времени замедления скорости раннего наполнения, которая в обеих группах больных была увеличена, что свидетельствует о нарушении релаксации миокарда ЛЖ. Коэффициент жесткости был выше у больных ИБС+МС ($p=0,003$) (табл.5). По данным тканевой доплерографии у больных ИБС+МС отмечается снижение ранней диастолической скорости (как септальной, так и латеральной) ниже нормы, что свидетельствует о нарушении ДФ. В группе ИБС отмечаются нормальные значения септальной и латеральной скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана. Отношение E/e – главный показатель, отражающий давление в ЛП у больных с МС был выше ($p=0,03$). При МС скорость трикуспидальной регургитации была выше нормы и выше, чем в сравниваемой группе ($p=0,002$), объем ЛП и индекс объема ЛП также были больше у больных ИБС+МС ($p=0,05$, $p=0,01$

Таблица 5. Показатели диастолической функции ЛЖ, ПЖ.

Показатели	ИБС+МС (n=58)	ИБС (n=39)	P
Скорость ТМК Е, см/сек	84,07±15,7	85,2±18	0,72
Скорость ТМК А, см/сек	85,4±16	84,9±22	0,91
Отношение Е/А	1,02±0,2	1,05±0,2	0,47
ВЗ скорости Е, мсек	223±46	230±51	0,48
Коэффициент жесткости	0,36 ±0,06	0,32 ±0,07	0,003
Скорость e _s , см/сек	6,7±1,4	7,0±1,5	0,31
Скорость e _L , см/сек	8,9 ±2,2	10 ±2,6	0,02
Отношение Е/е	11,03±2,9	9,7±2	0,01
Скорость TR, см/сек	281,4 ±35	259 ±34	0,002
Индекс ОЛП, мл/м ²	31±8,8	26±11	0,01
Скорость ТТК Е, см/сек	56,3±19	55,4±9,6	0,78
Скорость ТТК А, см/сек	46±10	43±9,2	0,13
Отношение Е/А	1,2±0,2	1,3±0,2	0,01
ВЗ скорости Е, мсек	244±57	241±54	0,79
Коэффициент жесткости	0,33 ±0,07	0,32 ±0,07	0,49
Отношение Е/е	5,2±2,0	5,07±1,3	0,72

Примечание: ТМКЕ – ранняя скорость наполнения ЛЖ, ТМКА – поздняя скорость наполнения ЛЖ, ВЗ – время замедления Е, TR – трикуспидальная регургитация, Индекс ОЛП – индекс объема ЛП, ТТКЕ – ранняя скорость наполнения ПЖ, ТТКА – поздняя скорость наполнения ПЖ.

Состояние ДФ миокарда ЛЖ при ИБС+МС было скомпрометированным и по данным анализа легочного венозного спектра.

Таким образом, наш анализ показал, что у больных ИБС при одинаковом многососудистом поражении коронарных артерий наличие МС сопровождается выраженным нарушением диастолической функции ЛЖ на фоне относительно сохранной систолической функции и умеренных изменениях со стороны сократимости миокарда ЛЖ.

Среди больных группы ИБС+МС в 14% случаев диастолическая функция была нормальная, в группе ИБС – 23% (p=0,25). ДД 1 степени или нарушение расслабления не наблюдалось в обеих группах больных. Среди пациентов с МС и ИБС у 68% наблюдалась 2 степень ДД с умеренным повышением давления в ЛП (p=0,00001) и в 18% - 3 степень ДД с очень

высоким давлением в ЛП ($p=0,56$). Среди больных без МС 64% с 2 степенью ДД ($p=0,0003$) и 13% с 3 степенью ДД ($p=0,25$).

Таким образом, наибольшая распространенность среди всех больных независимо от наличия МС была ДД 2 степени. Сравнивая подгруппы больных с и без МС с ДД 2 степени получены интересные данные. При МС возраст к моменту развития ИБС был существенно меньше ($56\pm 9,5$ лет против 61 ± 9 лет, $p=0,05$), тяжесть клиники коронарной недостаточности была одинаковой (средний ФК стенокардии $2,7\pm 0,7$ и $2,6\pm 0,4$, $p=0,23$); было больше желудочковой аритмии (80% против 44%, $p=0,005$), количество больных с гипертрофией миокарда ЛЖ было больше при МС (80% против 48%, $p=0,01$), больше КДО и КСО (132 ± 26 мл против 115 ± 26 мл, $p=0,02$ и 61 ± 15 мл против 48 ± 13 мл, $p=0,001$), была несколько снижена ФВ и резерв сократительной способности ЛЖ ($53,9\pm 5,2\%$ против $57,2\pm 5,2\%$, $p=0,02$ и $2,3\pm 0,7$ мм рт ст/мл против $3,1\pm 1,4$ мм рт ст/мл, $p=0,006$). При этом порог ишемии и толерантности к физической нагрузке, время нагрузки между подгруппами не различались. При МС имело место более частая распространенность поражения ствола ЛКА (31% против 4%, $p=0,01$), ПМЖВ (100% против 88%, $p=0,03$), по остальным коронарным артериям достоверной разницы не выявлено. Сравнительный анализ показателей ДФ выявил более тяжелое состояние у пациентов с МС: коэффициент жесткости был больше ($0,36\pm 0,06$ против $0,32\pm 0,06$, $p=0,01$) и больше объем ЛП (67 ± 20 мл, против $55\pm 20,7$ мл, $p=0,03$).

Медикаментозное лечение было назначено всем пациентам согласно клиническим рекомендациям по лечению стабильной ИБС Российского Кардиологического Общества и МЗ РФ (статины, антиагреганты, ИАПФ/БРА, бета-блокаторы). Пациенты с МС дополнительно принимали метформин, антагонисты альдостерона, дапаглифлозин. Была рассмотрена группа ИБС+МС с ДД 2 степени до и на фоне приема дапаглифлозина 10 мг/сутки и верошпилона/инспра 25 мг/сутки.

Таблица 6. Показатели ЭхоКГ до и на фоне терапии (дапаглифлозин и верошпирон/инспра).

Показатели	До терапии (n=39)	На фоне (n=39)	P
КДО, мл	132±26	129,9±31,2	0,75
КСО, мл	61±15	57,4±11,7	0,24
ФВ, %	53,9±5,2	55,7±4,2	0,09
РСЛЖ, мм рт ст/мл	2,3±0,7	2,4±0,5	0,47
Коэффициент жесткости	0,36±0,06	0,33±0,07	0,04
Скорость e_s , см/сек	6,7±1,4	7,5±1,8	0,03
Скорость e_L , см/сек	8,9 ±2,2	9,6±1,9	0,13
Отношение E/e	11,03±2,9	9,3±3,1	0,01
Скорость TR, см/сек	281,4 ±35	269,5±41	0,17
Объем ЛП, мл	67±20	65±18	0,64
Индекс ОЛП, мл/м ²	31±8,8	30,9±6,9	0,95

На фоне дополнительного лечения дапаглифлозином и антагонистами альдостерона пациентов с исходной ДД и МС не происходит существенного изменения размеров ЛЖ и улучшения систолической функции. Имеется тенденция к уменьшению КДО, КСО и увеличению ФВ. В среднем по группе на фоне данной терапии происходит значимое улучшение ДФ, выражающееся в снижении давления в ЛП по уменьшению отношения E/e с 11,03 до 9,3 ($p=0,01$), в увеличении септальной скорости раннего наполнения ($p=0,03$) и уменьшении коэффициента жесткости ($p=0,04$).

Таким образом, при сочетании ИБС с МС имеется поражение миокарда, которое можно трактовать как «метаболическую кардиомиопатию», проявляющуюся в выраженном нарушении диастолического расслабления. Нарушение диастолической функции проявляется увеличением давления наполнения ЛЖ. При сочетании ИБС и

МС у пациентов со 2 степенью ДД имеются особенности по сравнению с больными ИБС без МС, а именно, более раннее развитие ИБС, более тяжелое поражение миокарда с развитием желудочковой аритмии, большие объемы левого желудочка, несколько сниженная фракция выброса и увеличение жесткости миокарда. Добавление к стандартной медикаментозной терапии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и антагонистов альдостерона сопровождается улучшением диастолической функции миокарда.

Деформация миокарда при метаболическом синдроме.

Деформация миокарда при МС и ИБС ухудшается в большей степени, средние значения деформации и скорости деформации были ниже по сравнению с группой пациентов без метаболического синдрома. Однако статистической достоверной разницы между группами не выявлено и общий Strain ЛЖ составил соответственно $-9,6 \pm 4,4\%$ в группе ИБС+МС и $-10,6 \pm 2,7\%$ в группе ИБС ($p=0,32$). Скорость деформации Strain rate составила $-1,3 \pm 0,9 \text{ см}^{-1}$ и $-1,5 \pm 1,0 \text{ см}^{-1}$ ($p=0,45$) соответственно. Исключением явилась деформация по МЖП, которая была значимо ниже при МС ($p=0,037$). После восстановления коронарного кровотока деформация миокарда изменяется в обеих группах в лучшую сторону (Рис. 5). В группе больных с без МС улучшение деформации миокарда после коронарного шунтирования были существенными и степень увеличения общего Strain составила 32% ($p=0,01$). В группе с МС реваскуляризация улучшила показатели деформации миокарда незначительно. Данный факт свидетельствует, что нарушение деформации миокарда обусловлено не только ишемическими изменениями, но и поражением миокарда вследствие воздействия различных метаболических факторов, что условно можно назвать как «метаболическая кардиомиопатия». Скорость деформации миокарда изменялась аналогично.

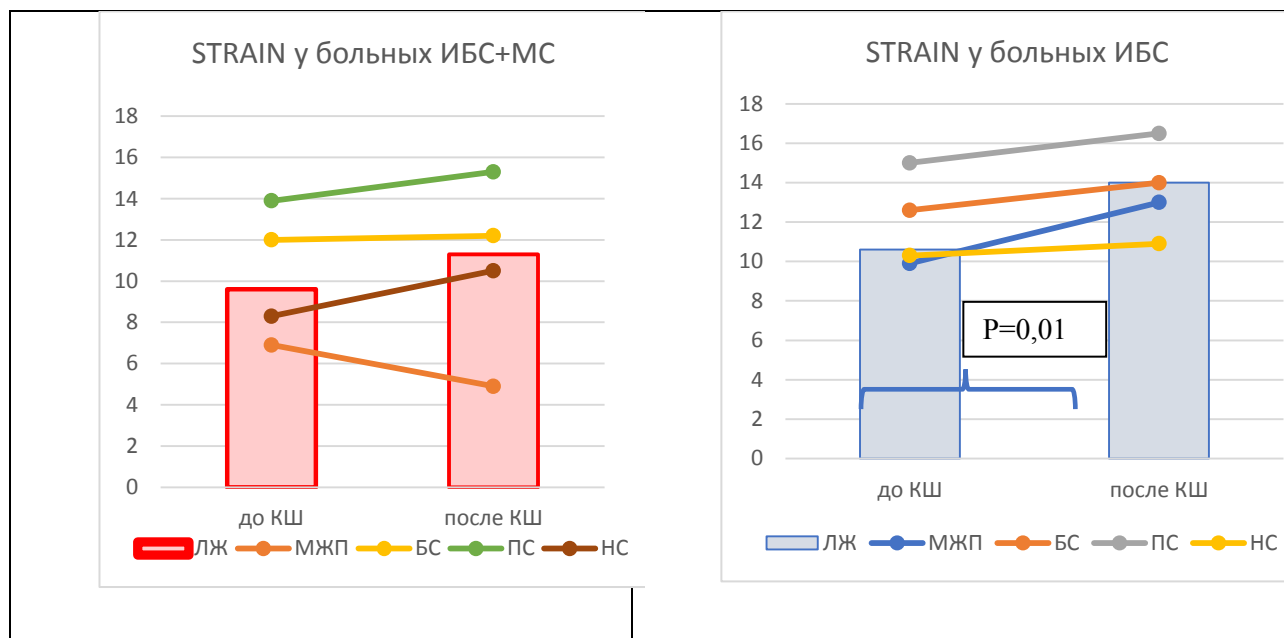


Рис. 5. Динамика изменения Strain до и после коронарного шунтирования у больных ИБС с и без метаболического синдрома.

Таким образом, при МС у больных ИБС при отсутствии нарушения общей систолической функции имеет место нарушение диастолической функции и деформационных свойств миокарда.

Воспаление и прокоагулянтный статус у больных ИБС и метаболическим синдромом.

В настоящее время процесс атеросклероза считается хроническим воспалительным заболеванием, включающим, среди прочего, экспрессию молекул адгезии воспаленным эндотелием и миграцию лейкоцитов в интиму, абсорбцию холестерина и модифицированных липопротеиновых частиц и образование липидных макрофагов [Battes L.C., et al 2014; Hansson G.K., Hermansson A. 2011]. Прогрессирование атеросклероза - это сочетание двух противоположных процессов, являющихся следствием одной и той же причины - воспалительной реакции в стенке сосуда, но оказывающих противоположное действие на морфологию бляшки (рис.6).

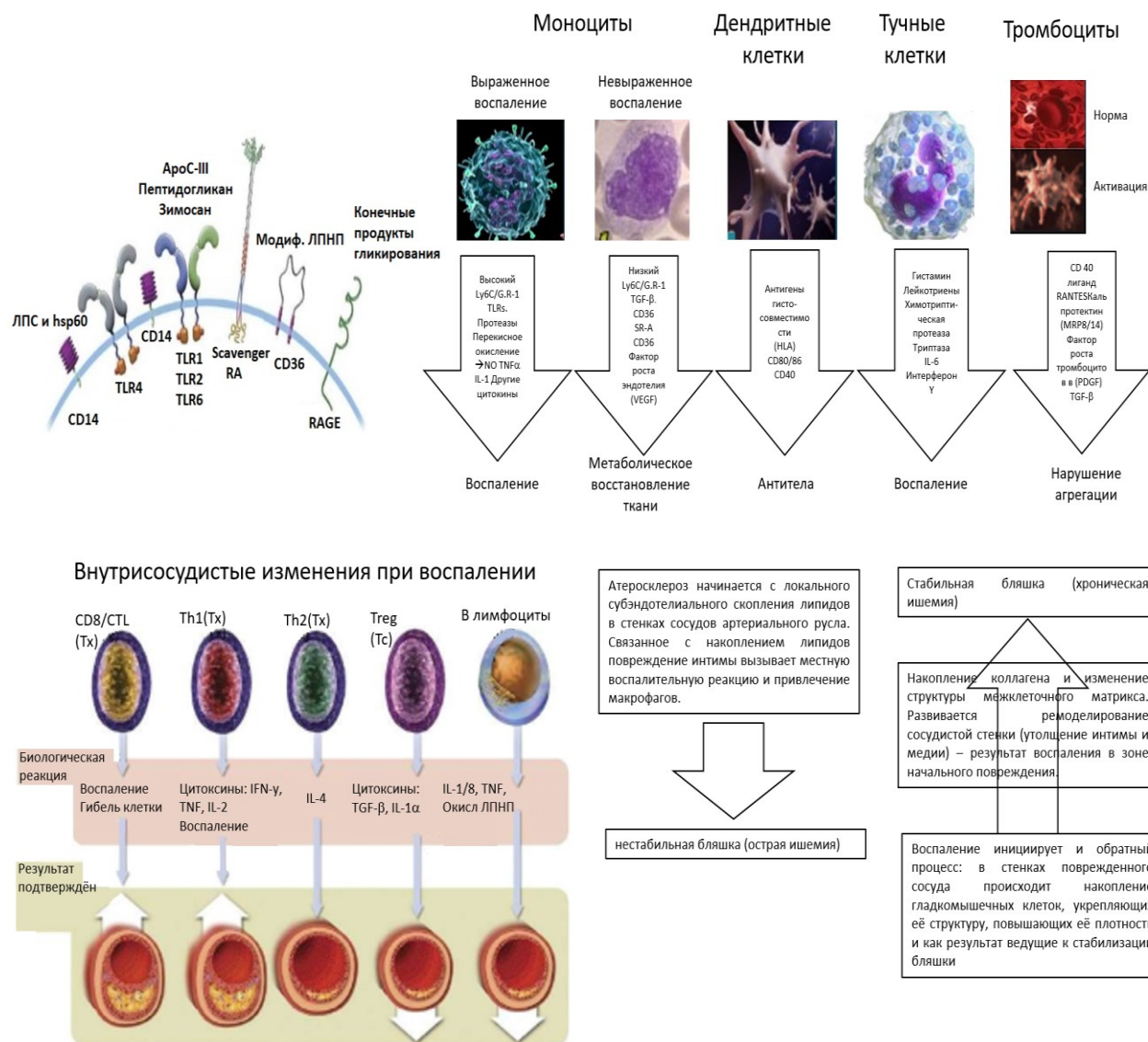


Рис. 6. Механизмы воспаления на рецепторном, клеточном и органном уровнях при атеросклерозе.

В отдельной группе больных были изучены лабораторные показатели, характеризующие провоспалительный и прокоагулянтный статус больных ИБС+МС. Было обследовано 78 пациентов: 48 больных ИБС+МС и 30 с ИБС.

По возрасту при обследовании, возрасту манифестации ИБС, продолжительности ИБС, по гендерному распределению группы больных были сопоставимы. У всех больных было нарушение жирового обмена (1 степень и выше), АГ ($2,7 \pm 0,58$ степени), дислипидемия, нарушение углеводного обмена у 95% больных (представленная СД и нарушением

толерантности к глюкозе). В группе ИБС+МС ИМТ был выше ($31,0 \pm 3,3$ против $26,7 \pm 2,3$ $p=0,0001$), нарушение жирового обмена было преимущественно абдоминальным и окружность талии составила $118,1 \pm 30,9$ см, что было значительно выше, чем у больных ИБС без МС - $95 \pm 21,5$ см. ($p=0,005$), индекс ОТ/ОБ соответственно - $0,69 \pm 0,12$ и $0,56 \pm 0,1$ ($p=0,001$). Все пациенты планировались на операцию коронарного шунтирования и имели тяжелое поражение коронарных артерий. При МС отмечалось более тяжелое клиническое проявление коронарной недостаточности, так средний ФК стенокардии по группе был больше у пациентов с МС ($p=0,006$). Нарушение липидного обмена имело место у всех больных группы с МС и у 95% больных группы без МС, характеристика соотношений содержания липидов была примерно одинакова, за исключением ЛПВП и триглицеридов. Содержание триглицеридов было несколько выше у больных с МС. Нарушение жирового обмена наблюдалось у 76% больных в группе МС и ИБС и только в 15% в группе без МС ($p=0,00001$). При исследовании гормонов жировой ткани лептина и адипонектина получено существенное превалирование их значений в группе с МС, чем без него: лептин - $20,5 \pm 7,5$ нг/мл и $10,6 \pm 5,6$ нг/мл ($p=0,0001$); адипонектин $8,1 \pm 4,7$ мг/мл и $3,1 \pm 2,9$ мг/мл ($p=0,0001$). Следует отметить, что при сочетании ИБС и МС значения лептина значимо превышают нормальные референсные значения (норма в среднем 11 нг/мл), содержание адипонектина находится в пределах нормы (нормальные средние значения – 8 мг/мл).

Нарушение углеводного обмена выражалось проявлением СД и нарушением толерантности к углеводам. Несмотря на отсутствие существенных различий содержания глюкозы и гликированного гемоглобина между группами, у больных с ИБС+МС содержание инсулина и инсулинорезистентность были выше, чем у пациентов без МС. Отсутствие различий между группами в содержании глюкозы и

гликированного гемоглобина объясняется приемом практически всех пациентов с СД сахароснижающих препаратов.

Нарушение локальной сократимости и глобальной систолической функции ЛЖ были хуже при наличии МС. При выполнении теста с физической нагрузкой различий между группами не выявлено. Все больные имели одинаково прогностически неблагоприятное множественное поражение коронарных артерий, требующее хирургической реваскуляризации.

Таблица 7. Маркеры провоспалительного и прокоагулянтного статуса.

	ИБС + МС (n=48)	ИБС (n=30)	P
TNF-а, пк/мл	4,77±3,2	3,24±2,6	0,05
IL-6, пк/мл	3,3±2,7	1,33±0,89	0,001
IL-8, пк/мл	23,8±9,5	14,4±9,6	0,0006
IL-10, пк/мл.	2,4±3,15	3,2±4,7	0,44
P-селектин, нг/мл.	204±189	118±71	0,05
L-селектин, нг/мл.	1300,1±244	1200±186	0,05
ICAM -1, нг/мл.	762±104	662±162	0,006
ICAM-8, нг/мл.	603±131	459±96	0,0001
СОДисмутаза, Ед/г.	90,3±47	93,4±44	0,65
Vcl, у.е./г.	7,03±5,7	8,6±7,2	0,28
Цитохром С, нг/мл.	0,61±0,7	0,3±0,17	0,02
СРБ, мг/л.	1,1±1,8	0,3±0,2	0,05
Тропонин, нг/л.	0,33±1,27	0,31±0,86	0,94
КФК МВ, Ед/л.	9,5±11,5	7,8±12,3	0,60
Антитромбин-III %	88±12,1	99,7±20,1	0,007
Протеин С %	85,9±23,8	104,3±18,1	0,003
Протеин S %	144,2±46,0	162,7±32,8	0,11
ф-р Виллебранда, U/мл.	0,498±0,1	0,612±0,19	0,004
% ф-ра Виллебранда	143,2±56,2	176,7±57,4	0,03
Плазминоген %	87,4±17,2	85,2±14,7	0,62

Для определения про- и противовоспалительного статуса были изучены цитокиновые маркеры: интерлейкины 6,8 и 10, TNF-а (табл.7). У всех больных в состоянии покоя исходно содержание интерлейкинов и TNF-а были в пределах референсных значений. Но при сочетании ИБС и

МС их содержание значительно выше, чем у пациентов без МС. Абсолютное содержание интерлейкина 6 и интерлейкина 8 у больных с МС в 2,5 и 1,7 раз превышало их уровень в крови у пациентов без МС. Относительная величина провоспалительных интерлейкинов (в отношении всех интерлейкинов) также была выше у больных с МС соответственно в 3,5 и 1,3 раза. TNF-а у больных с МС составил $4,77 \pm 3,2$ против $3,24 \pm 2,6$ у пациентов без МС ($p=0,05$). Противовоспалительный маркер интерлейкин 10 был ниже при МС, чем без него, но без статистической достоверности.

Таким образом, сочетание метаболических нарушений, имеющееся у больных ИБС сопровождается большей готовностью к воспалению, чем при отсутствии данных нарушений. При расчете предикторного потенциала выявлено, что содержание интерлейкина-6 $3,3$ пк/мл является относительным пороговым значением, зависящим от наличия метаболического синдрома. Критерий Хи-квадрат был $5,815$ ($p=0,01$) и точный критерий Фишера (двусторонний) составил $0,02652$ ($p<0,05$) с относительно сильной связью по критериям Крамера, Чупрова и коэффициенту сопряженности Пирсона. При этом относительный риск (ОР) составил $1,909 \pm 0,28$ (95%ДИ $1,27 - 2,8$) с низкой специфичностью (42%) и высокой чувствительностью (100%).

Исследование межклеточной адгезии молекул показало, что у больных с МС также больше выражен провоспалительный статус. Р-селектин, находящийся в особых гранулах эндотелиальных клеток и активированных тромбоцитов, составил в группе ИБС+МС 204 ± 189 нг/мл. по сравнению с 118 ± 71 нг/мл. у больных без МС ($p=0,05$). Вторым гликопротеином, находящимся на клеточной поверхности лейкоцитов L-селектин был также выше у больных с МС ($1300,1 \pm 244$ нг/мл. и 1200 ± 186 нг/мл., $p=0,05$). Молекулы межклеточной адгезии 1 типа практически не выявляющиеся в норме и при нормальной эндотелиальной функции у

пациентов ИБС имеют место, что свидетельствует о наличии воспалительных процессов на клеточном уровне. Причем его содержание при ИБС+МС было значительно больше и составило 762 ± 104 нг/мл. против 662 ± 162 нг/мл. у пациентов без МС ($p=0,006$). Наличие низкоинтенсивного воспаления у больных с МС и ИБС доказывается уровнем СРБ, который был значительно выше у них ($1,1 \pm 0,8$ мг/л против $0,3 \pm 0,2$ мг/л, $p=0,0001$). У группы больных с МС, учитывая данные литературы об противовоспалительном эффекте розувастатина, гиполипидемическая терапия была изменена в пользу данного препарата. Пациенты с МС получали розувастатин в дозе 20 мг. Через 2 месяца содержание СРБ у них снизилось на 20% и составило $0,8 \pm 0,7$ мг/л. ($p=0,05$).

Содержание фермента супероксиддисмутазы – показателя антиоксидантного статуса было значительно ниже референсных значений и существенно между группами не отличалось. Защита от окислительного стресса была существенно одинаково снижена у всех больных ИБС независимо от наличия МС.

У больных с ИБС+МС отмечается большее содержание цитохрома С $0,61 \pm 0,7$ нг/мл. по сравнению с $0,3 \pm 0,17$ нг/мл. у больных без МС. При МС запуск преждевременной запрограммированной смерти клеток с выделением из митохондрий цитохрома С увеличен наряду со снижением антиапоптотической активности, о чем судить можно по уровню антиапоптотического белка Bcl-2. Содержание антиапоптотического белка Bcl был ниже у больных с МС $7,03 \pm 5,7$ нг/мл против $8,6 \pm 7,2$ нг/мл.

Изучение маркеров эндотелиальной функции в наших группах больных показал неоднозначные результаты. Активность веществ, вырабатываемых эндотелием сосудов, с антикоагулянтной активностью

протеина С и S у больных с МС была ниже: протеин С в группе ИБС+МС - $85,9 \pm 23,8\%$, в группе ИБС - $104,3 \pm 18,1\%$ ($p=0,003$), протеин S – соответственно $144,2 \pm 46,0\%$ и $162,7 \pm 32,8\%$ ($p=0,11$). Но в тоже время содержание прокоагулянтного фактора при МС был ниже, чем у больных без МС: фактор Виллебрандта составил $0,498 \pm 0,1$ U/мл и $0,612 \pm 0,19$ U/мл. ($p=0,004$). Это можно объяснить сопоставимой тяжестью атеросклероза и течением ИБС (множественное поражение коронарных артерий, требующее хирургическое лечение). Содержание антитромбина-III был также ниже у больных с МС $88 \pm 12,1\%$ против $99,7 \pm 20,1\%$ ($p=0,007$).

Таким образом, изучение провоспалительных и прокоагулянтных факторов, антиоксидантной и антиапоптической защиты у больных ИБС в сочетании с метаболическим синдромом показало, что при данной совокупности метаболических нарушений липидного, углеводного обмена, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии наблюдается повышенная готовность к воспалению на клеточном уровне, сниженная антиоксидантная и антиапоптическая активность, нарушение эндотелиальной функции. Прием розувостатина в дозе 20 мг достоверно снижает активность воспалительной реакции.

Результаты анализа носительства мутантных аллелей полиморфизмов генов-кандидатов у больных с ИБС и метаболическим синдромом.

Для определения носительства мутантных аллелей полиморфизмов генов-кандидатов у больных ИБС и МС было обследовано 140 больных: 62-ИБС+МС, 56-ИБС, 10-МС, 12-контрольная группа здоровых лиц соответствующего возраста. У больных ИБС+МС отмечается более тяжелое течение ИБС и соответствующие изменения метаболических параметров. Всех пациентов тестировали на носительство однонуклеотидных полиморфизмов 10 генов-кандидатов, связанных с

регуляцией липидного обмена (APOA5, APOA2), симпато-адреналовой системы (ADRB2 и ADRB3), жирового обмена (FTO, MC4R, ADIPQ, ARL15, FAM71F1) и калликреин-кининовой системы (KNG1).

Анализ частоты встречаемости носительства полиморфизмов генов в зависимости от сочетания патологических аллелей выявило, что отсутствие полиморфизма изученных генов наблюдается в 67% в контрольной группе, у 10% в группе с МС, в 18% у больных ИБС и 16% у больных с ИБС+МС. ($p_1=0,006$, $p_2=0,0005$, $p_3=0,0002$ по сравнению с контрольной группой). Наличие одного полиморфизма генов наблюдалось у больных с МС в 20% ($p=0,78$), у больных ИБС – в 38% ($p=0,39$), у больных с ИБС+МС – в 45% ($p=0,19$). То есть частота встречаемости носительства одного полиморфизма статистически достоверно не различалась. Сочетанное носительство мутантных аллелей полиморфизмов генов-кандидатов 2-х и более вариантов была наибольшей у больных с МС – 70% ($p=0,002$), у больных ИБС без МС составила 44% ($p=0,01$) и при ИБС+МС – 38% ($p=0,04$) (рис. 7). Возможность развития МС при наличии носительства одного полиморфного варианта по нашим данным имеет низкий шанс, тогда как наличие 2-х и более мутантных аллелей ОШ составило $56 \pm 1,5$ (95%ДИ 2,9-1071). У больных ИБС и ИБС+МС было выявлено ОШ $5,6 \pm 0,7$ (95% ДИ 1,2 – 25,7) и ОШ $5,3 \pm 0,7$ (95% ДИ 1,2 – 23,2) при носительстве одного полиморфного варианта. При увеличении числа до 2-х и выше ОШ резко увеличилось до $20 \pm 1,1$ (95% ДИ 2,2 -181,3) и $19,2 \pm 1,1$ (95% ДИ 2,1 – 174,9) соответственно.

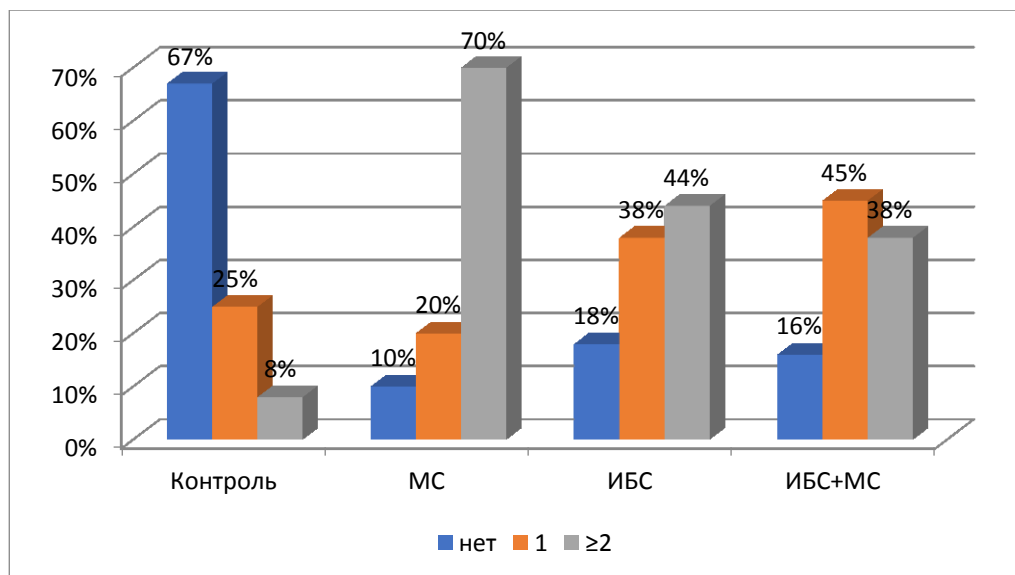


Рис. 7. Частота встречаемости носительства мутантных аллелей полиморфизмов генов-кандидатов.

Таким образом, чем больше число носительства мутантных аллелей анализируемых полиморфизмов генов-кандидатов, тем выше шанс манифестации метаболических нарушений и атеросклероза.

Дефекты гена **APOA2** могут привести к дефициту аполипопротеина А-II или гиперхолестеринемии. В нашем исследовании в группе больных ИБС+МС отмечается большая распространенность носительства мутантной аллели Т и гетерозиготных носителей СТ по сравнению с гомозиготными носителями аллели С. В группе больных ИБС также преобладает число гомозиготных носителей аллели Т и гетерозиготных носителей СТ. При наличии изолированного МС без ИБС соотношение сохраняется таким же как при наличии ИБС. В контрольной группе преобладали гетерозиготные носители СТ и гомозиготные носители аллели С. При определении критериев оценки значимости встречаемости аллели Т гена **APOA2** во всех группах больных было выявлено достоверное значение индекса χ^2 по сравнению с контрольной группой. Отношение шансов составило в группе ИБС+МС $18,7 \pm 1,2$ (95%ДИ 1,8 – 198,1), в группе ИБС $13,1 \pm 1,1$ (95%ДИ 1,3 – 137,5) и в группе МС $28 \pm 1,5$ (95%ДИ 1,3 – 580,6) (табл.8)

Таблица 8. Критерии оценки значимости встречаемости аллели Т гена АРОА2.

	ИБС+МС	ИБС	МС
Критерий χ^2	8,9 (p=0,003)	6,4(p=0,01)	4,4 (p=0,03)
χ^2 с поправкой Йейтса	5,9 (p=0,015)	4,0 (p=0,04)	2,2 (p=0,13)
χ^2 с поправкой на правдоподобие	7,7 (p=0,006)	5,9 (p=0,01)	4,7 (p=0,03)
Точный критерий Фишера	0,011 (p<0,05)	0,03 (p<0,05)	0,08 (p>0,05)
Отношение шансов	18,7±1,2 (95%ДИ 1,8 – 198,1)	13,1±1,1 (95%ДИ 1,3 – 137,5)	28±1,5 (95%ДИ 1,3 – 580,6)

Если рассматривать распределение у гомозиготных пациентов неблагоприятных аллелей, выявлено, что при МС 83% больных имели полиморфизм данного гена при отсутствии ИБС и 82% при сочетании с ИБС, при изолированной ИБС – 77%. В контрольной группе – 20% больных. Аллель Т встречается в 5 раз чаще при наличии МС.

Известно множество генов, полиморфизм которых ассоциирован с предрасположенностью к ожирению. Один из них – ген FTO (fat mass and obesity associated), кодирующий белок FTO, вовлеченный в энергетический обмен и влияющий на метаболизм в целом. В нашем исследовании во всех группах больных (МС, ИБС+МС и ИБС) отмечается существенно больше гомозиготных носителей аллели Т и гетерозиготных носителей. Причем следует отметить, что у больных с МС полиморфизм по аллели Т был наибольшим как при изолированном МС (40% больных), так и при ИБС+МС (31%). Следует подчеркнуть, что наличие МС сопровождается и превалированием числа гетерозиготных носителей аллелей Т и С (более половины пациентов).

Отношение шанса встречаемости полиморфизма гена FTO по аллели Т у больных с МС был наибольшим и составил 28±1,5 (95%ДИ 1,3-580,6), у больных с ИБС+МС - 13,3±1,1 (95%ДИ 1,4-123,7), у больных ИБС без МС - 5,2±1,1 (95%ДИ 0,6-46,8). Критерии оценки значимости встречаемости аллели Т гена FTO представлены в таблице 9.

Таблица 9. Критерии оценки значимости встречаемости аллели Т гена FTO.

	ИБС+МС	ИБС	МС
Критерий χ^2	7,1 (p=0,008)	2,4 (p=0,1)	3,7 (p=0,05)
χ^2 с поправкой Йейтса	5,12 (p=0,02)	1,4 (p=0,2)	1,8 (p=0,173)
χ^2 с поправкой на правдоподобие	7,7 (p=0,006)	2,8 (p=0,09)	3,9 (p=0,04)
Точный критерий Фишера	0,014 (p<0,05)	0,22 (p>0,05)	0,102 (p>0,05)
Отношение шансов	13,3±1,1 (95%ДИ 1,4-123,7)	5,2±1,1 (95%ДИ 0,6-46,8).	28±1,5 (95%ДИ 1,3-580,6)

Как видно из таблицы индекс соответствия χ^2 был значим только в случае наличия метаболических нарушений, у больных без МС значимости не было. Таким образом, полиморфизм гена FTO встречается исключительно у больных с метаболическими нарушениями. Так же как и в случае с геном APOA2 встречались различные сочетания полиморфизмов гена FTO с другими генами. У больных с МС наиболее часто встречалось сочетание трех полиморфизмов FTO+ APOA2+ ADIPOQ, при отсутствии МС у больных ИБС встречаемость такого сочетания была в 3 раза реже. Другие сочетания встречались в единичных случаях.

Учитывая, что среди обследованных лиц на полиморфизм гена FTO было существенно больше гетерозиготных носителей, правомочна целесообразность анализа их распространенности в зависимости от патологии. Было выявлено, что у больных с МС ОШ составило $8,7 \pm 1,2$ (95%ДИ 0,7 – 103,8), индекс соответствия $\chi^2=3,6$ (p=0,05), при ИБС+МС соответственно (95%ДИ $4,4 \pm 0,7$ 1,1 – 17,7) и $\chi^2=4,8$ (p=0,02). У больных же без МС не выявлено статистически достоверных закономерностей. Шанс иметь МС по полиморфизму гетерозиготного носительства гена FTO у половины будущих потомков достаточно высок.

Исследование полиморфизма гена ADIPOQ выявило наличие полиморфизма по аллели G в 17% случаев в контрольной группе, у

больных с МС в 40% случаев, у больных ИБС+МС – в 23% и у больных ИБС в 34%. Гетерозиготное носительство аллели G было также наибольшим во всех группах. Статистически достоверных связей частоты встречаемости у гомозиготных и гетерозиготных носителей полиморфизма по аллели G не выявлено при сравнении всех групп с контрольной группой. То есть значение полиморфизма данного гена отдельно взятого не имело существенного значения у больных с МС и у больных ИБС. У больных с МС полиморфизм встречался только в сочетании с другими полиморфизмами. При МС наиболее часто встречалось сочетание полиморфизма гена ADIPOQ с APOA2 и по 1 случаю с другими генами (KNG1 и FTO). При изолированной ИБС примерно такое же соотношение – чаще всего сочетание с APOA2 и FTO и реже с другими полиморфизмами генов. При сочетании ИБС и МС – аналогичная тенденция.

Полиморфизм гена ADRB2 у гомозиготных носителей по аллели G был выявлен у незначительного числа пациентов с МС и ИБС+МС (10% и 11%), несколько больше у больных ИБС (16%). У большинства исследуемых лиц, включая контрольную группу, встречалось гетерозиготное носительство от 66% до 39% больных. Достоверных связей по отношению шансов и критерию χ^2 не выявлено. Сочетание полиморфизма гена ADRB2 с другими полиморфизмами не носило массовый характер. Таким образом, в нашем исследовании патологические состояния МС и ИБС значимым полиморфизмом гена ADRB2 не сопровождались.

Следующий ген, полиморфизм которого имел место при МС и ИБС это ген KNG1. У гомозиготных носителей KNG1 по аллели G было также небольшая распространенность по 10% при МС с и без ИБС и 16% у больных ИБС, в контрольной группе не встречалось (0%). Гетерозиготных носителей было большинство. Однако, зависимости носительства как

гомозиготного, так и гетерозиготного полиморфизма по аллели G от имеющейся патологии (МС, ИБС и ИБС+МС) не выявлено.

Полиморфизм данного гена при всех патологиях практически не встречается в изолированном виде, во всех случаях наблюдается сочетание полиморфизма KNG1 с мутациями других генов. Наиболее частое сочетание наблюдалось с ADIPOQ, APOA2 и ADRB2.

Полиморфизм гена ARL15 встречался у больных ИБС+МС и ИБС (6% и 5%). При МС данного полиморфизма не было. У 20% больных с МС и у 5% с ИБС был выявлен полиморфизм гена FAM71F1.

В нашем исследовании полиморфизма генов MC4R, ADRB3, APOA5 и ADRB2 rs 1800888 не было выявлено во всех группах больных.

Таким образом, из 10 изученных нами генов мутации только 6 имели клиническое значение.

Из 62 больных с МС и ИБС 16 больных (26%) были носителями полиморфизма 2-х и более исследуемых генов, и они составили группу Н+, 14 больных (23%) не были носителями полиморфизма генов, и они вошли в группу сравнения Н-. При сравнении этих двух было выявлено, что по возрасту и длительности ИБС различий между ними не было. Все обследованные лица были мужского пола. ИМ в анамнезе перенесли несколько больше пациентов из группы Н+, у них же чаще встречались тяжелые формы стенокардии напряжения, безболевая форма ишемии и нестабильная стенокардия, но без значимого статистического различия. По распространенности атеросклероза на другие артериальные бассейны, по частоте встречаемости СД и АГ разницы между группами также не получено. Обе группы пациентов получали примерно одинаковую терапию, включающую бета-блокаторы, ИАПФ, нитраты, статины и антиагреганты. Эффективность лечения в группе больных носителей полиморфизма 2-х и более генов была низкой и существенно отличалась от группы не носителей полиморфизма генов ($p=0,009$). О меньшей

эффективности получаемой терапии можно косвенно судить по факту терапии антагонистами кальция в группе Н+, тогда как в группе Н- потребности в данной группе препаратов не было ($p=0,08$).

Интересным является, что у больных носителей полиморфизма генов были хуже показатели азотистого и липидного обмена: были выше креатинин ($p=0,01$) и мочевины ($p=0,03$), ЛПВП были ниже ($p=0,03$) и выше ЛПНП ($p=0,0003$) по сравнению с группой Н-. Углеводный обмен нарушен одинаково в обеих группах. Поражение коронарных артерий было различным: среднее число пораженных коронарных артерий в группе Н+ было большим, чем у Н- ($2,6 \pm 1,0$ против $1,5 \pm 1,0$, $p=0,005$). Диффузное поражение коронарных артерий встречалось у половины больных обеих групп. Поражения ПМЖВ и ОВ в группе Н+ было больше, чем в группе Н- ($p=0,03$, $p=0,0003$). Таким образом, носительство полиморфизмов генов среди больных ИБС и МС сопровождается большим числом инфарктов миокарда, более тяжелой клиникой коронарной недостаточности, меньшей эффективностью получаемой терапии, худшими показателями азотистого и липидного обменов, большим числом пораженных коронарных артерий, более частым поражением ПМЖВ и ОВ.

ВЫВОДЫ

1. В основе метаболического синдрома лежат сложные механизмы воспаления, эндотелиальной дисфункции, нарушения антиоксидантной и антиапоптотической защиты, сопровождающиеся нарушениями коронарной микроциркуляции, выраженными нарушениями диастолической функции миокарда и имеющие существенную генетическую основу. Сочетание ИБС и метаболического синдрома отягощает клиническое течение, сопровождаясь:

а) выраженными структурно-функциональными изменениями миокарда с формированием «метаболической кардиомиопатии»;

- б) диффузным поражением коронарных артерий с повышенной склонностью к прогрессированию атеросклероза;
- в) более выраженным хроническим низкоинтенсивным воспалением;
- г) необходимостью многоцелевой медикаментозной терапии и сложностью достижения ее эффективности.

2. Клиническое течение, распространенность различных форм и осложнений ОКС у больных с МС не имеют значимых различий по сравнению с больными без него. Морфологическая основа ОКС была несколько разной – при МС больше встречалось окклюзий ПМЖВ и диффузного поражения коронарных артерий. Больные с ОКС получили примерно одинаковое лечение в остром периоде с преобладанием ЧКВ над АКШ и медикаментозная терапия независимо от наличия МС. При сочетании метаболического синдрома и ОКС характерно множественное стентирование КА.

3. При сроке наблюдения в среднем 5 лет у пациентов с МС прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях было более выраженным. Наличие метаболического синдрома у больных, перенесших ОКС, является независимым фактором риска дальнейшего прогрессирования атеросклероза (относительный риск - $1,8 \pm 0,16$; 95%ДИ: 1,3-2,5, чувствительность -70%, специфичность -70%). После реваскуляризации миокарда у больных ОКС с метаболическим синдромом в отдаленном периоде не отмечается улучшение систолической функции и происходит прогрессивное ухудшение диастолической функции. Диастолическая дисфункция в отдаленном периоде после ОКС у больных с МС встречалась намного чаще, чем у больных без МС и по сравнению с острым периодом ОКС, что обусловлено нарушениями микроциркуляции и формированием «метаболической кардиомиопатии».

4. При хронической ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий наличие метаболического синдрома сопровождается выраженным

нарушением диастолической функции ЛЖ на фоне умеренных изменений со стороны сократимости миокарда, препятствующим нормальному расслаблению миокарда в диастолу и сопровождающимся значимым повышением давления в левом предсердии, что лежит в основе формирования «метаболической кардиомиопатии».

5. Более тяжелое поражение миокарда с развитием желудочковых аритмий, дилатацией левого желудочка, снижением фракции выброса и увеличением жесткости миокарда является проявлением «метаболической кардиомиопатии» у больных ИБС и метаболическим синдромом со 2 степенью диастолической дисфункции.

6. Метаболический синдром у больных ИБС характеризуется ухудшением параметров деформации и скорости деформации миокарда. У больных ИБС без МС после реваскуляризации показатели деформации миокарда улучшаются, а при наличии МС изменения незначительны.

7. В развитии метаболического синдрома и ИБС ключевую роль играет низкоинтенсивное воспаление на клеточном уровне, подтверждающееся высоким содержанием провоспалительных маркеров (интерлейкин-6 и интерлейкин-8 у больных с МС в 2,5 и 1,7 раз превышали их содержание в крови у пациентов без МС) и низким содержанием противовоспалительного интерлейкина -10. При совокупности метаболических нарушений липидного и углеводного обменов, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии на фоне повышенной готовности к воспалению снижена антиоксидантная и антиапоптотическая активность, нарушена эндотелиальная функция.

8. Анализ носительства однонуклеотидных полиморфизмов 10 генов-кандидатов, связанных с регуляцией липидного обмена, симпатoadреналовой системы, жирового обмена и калликреин-кининовой системы выявил, что вероятность развития МС увеличивается с ростом числа носительства аллелей риска: при наличии одного полиморфизма (ОШ $5,3 \pm 0,7$; 95%ДИ: 1,2 – 23,2), при 2-х и более (ОШ $56 \pm 1,5$; 95%ДИ: 2,9-87,1).

Полиморфизм генов APOA2 и FTO тесно связан с развитием МС. Носительство вариантных аллелей ADIPOQ, ADRB2, KNG1, ARL15 и FAM оказывало значимое влияние на риск МС при сочетании с носительством полиморфных аллелей других генов-кандидатов. Носительство нескольких полиморфных аллелей генов-кандидатов у больных ИБС и метаболическим синдромом сопровождается большим числом инфарктов миокарда, более тяжелой клиникой коронарной недостаточности, меньшей эффективностью получаемой терапии, худшими показателями азотистого и липидного обмена, большим числом пораженных коронарных артерий.

9. Особенности медикаментозной терапии при сочетании метаболического синдрома и ИБС является многоцелевая направленность и многокомпонентность. Прием статинов сопровождается существенным снижением уровня С-реактивного белка. Дополнение стандартной медикаментозной терапии ИБС у больных с метаболическим синдромом препаратами ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и антагонистов альдостерона сопровождается улучшением диастолической функции миокарда. Метаболический синдром предполагает более жесткий контроль за достижением целевых уровней всех показателей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с ИБС и метаболическим синдромом нуждаются в более частом, расширенном наблюдении и обследовании с динамической коррекцией терапии, более жестким контролем целевых значений основных показателей, чем другие категории больных ИБС.
2. При динамическом наблюдении пациентов с ИБС и метаболическим синдромом в протокол обследования рекомендуется включать оценку параметров диастолической функции, деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ на всех этапах наблюдения для оценки состояния миокарда и эффективности терапии.

3. Пациентам с наличием метаболического синдрома рекомендуется мониторинг воспалительного статуса на основе определения уровней следующих маркеров: С реактивного белка, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10.
4. При сочетании метаболического синдрома и ОКС при решении вопросов тактики лечения необходимо учитывать характерные изменения коронарных артерий: диффузный характер поражения, более частую встречаемость поражения ПМЖВ, изменения миокарда не только под влиянием ишемии миокарда, но и метаболических нарушений, что требует применения более рационального протокола эндоваскулярного вмешательства или предпочтения в пользу АКШ.
5. При оценке результатов лечения ОКС и дальнейшем наблюдении наличие метаболического синдрома обязывает прибегать к более жестким схемам контроля с достижением целевых значений основных мониторируемых показателей и коррекцией модифицируемых факторов риска, так как стандартное ведение не сопровождается существенным улучшением показателей систолической и диастолической функции.
6. При медикаментозном лечении данной категории пациентов добавление ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и антагонистов альдостерона улучшает расслабление миокарда и может оказывать антифибротический эффект.
7. При лечении больных ИБС с метаболическим синдромом целесообразно назначение статинов (розувастатина) в эффективных дозах в виду доказанности их эффективного воздействия на воспалительный статус.
8. Для стратификации риска развития метаболического синдрома, в том числе у больных ИБС, целесообразно проведение генетического тестирования на носительство аллелей риска: APOA2 rs5082, FTO rs1121980, ADIPOQ rs266717, ADRB2 rs1042714, KNG1 rs1851665, ARL15 rs4311394 и FAM rs6971091.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Голубев Е.П., Малороева А.И., Тугеева Э.Ф., Шуваев И.П. Диагностика обратимой и необратимой форм ишемической митральной регургитации. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22(2): 263-281. DOI: 10.24022/1810-0694.
2. Алексеева М.А., Асымбекова Э.У., Ахмедярова Н.К., Шерстянникова О.М., Тугеева Э.Ф., Шуваев И.П., Бузиашвили Ю.И. Предикторы развития сахарного диабета у больных, перенесших острый коронарный синдром. Клиническая физиология кровообращения. 2020; 17(3): 232-240. DOI: 10.24022/1814-6910.
3. Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Инаури И.А., Шуваев И.П. Влияние генетического полиморфизма эндотелиновой системы и дисфункции эндотелия на течение атеросклероза и результаты чрескожных коронарных вмешательств. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20(7-8): 582-593. DOI: 10.24022/1810-0694.
4. Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Петросян К.В., Инаури И.А., Тугеева Э.Ф., Шуваев И.П., Ушерзон М.Б. Влияние генетических маркеров эндотелиновой системы и дисфункции эндотелия на прогноз после чрескожного коронарного вмешательства. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20(9-10): 799-805. DOI: 10.24022/1810-0694.
5. Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Мацкеплишвили С.Т., Инаури И.А., Бузиашвили В.Ю., Шуваев И.П., Шерстянникова О.М. Влияние полиморфизма гена эндотелинового рецептора типа А (ENDRA RS1801708) и дисфункции сосудистого эндотелия на результаты чрескожных коронарных вмешательств. Клиническая физиология кровообращения. 2019; 16(3): 192-208. DOI: 10.24022/1814-6910.
6. Шуваев И.П., Асымбекова Э.У., Шерстянникова О.М., Ахмедярова

Н.К., Рахимов А.З., Мацкеплишвили С.Т. Влияние нарушения жирового обмена на тяжесть диастолической дисфункции миокарда у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2018; 19(6): 800-810. DOI: 10.24022/1810-0694.

7. Алексеева М.А., Вартанов П.В., Асымбекова Э.У., Иошина В.И., Шуваев И.П., Бузиашвили Ю.И. Редкий случай успешной реканализации передней межжелудочковой артерии через маммарно-коронарный шунт у пациента через 15 лет после коронарного шунтирования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(6): 39-42. DOI: 10.15829/1728-8800.

8. Шуваев И.П., Асымбекова Э.У., Бузиашвили Ю.И. Особенности течения ишемической болезни сердца при метаболическом синдроме. Креативная кардиология. 2017; 11(1): 20-30. DOI: 10.15275/kreatkard

9. Мацкеплишвили С.Т., Иошина В.И., Бузиашвили Ю.И., Тугеева Э.Ф., Шуваев И.П., Сандухадзе Б.Р., Суркичин Е.М., Алпенидзе В.А., Шмарина Т.И. Критерии риска внезапной сердечной смерти, основанные на методах инструментальной диагностики. Хроническая сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью сердца: стратегические подходы к принятию оптимального клинического решения. Москва, 2015: 166-187.

10. Мацкеплишвили С.Т., Иошина В.И., Бузиашвили Ю.И., Шуваев И.П. Медикаментозные средства. Хроническая сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью сердца: стратегические подходы к принятию оптимального клинического решения. Москва, 2015: 189-193.

11. Суркичин Е.М., Шуваев И.П., Асымбекова Э.У., Мацкеплишвили С.Т. Биохимические предикторы атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с метаболическими нарушениями. CardioСоматика. 2015; 6(3): 33-37. DOI: 10.26442/CS.201563.

12. Шуваев И.П., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Голубев Е.П., Суркичин Е.М., Шерстянникова О.М., Степанов М.М., Мацкеплишвили С.Т. Нарушения ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца с

метаболическим синдромом хирургического профиля. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2014; 15(3): 53-60.

13. Шуваев И.П., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., Стаферов А.В., Суркичина Е.М. Особенности поражения нативных коронарных артерий у больных ИБС с метаболическим синдромом. Креативная кардиология. 2010; 1: 116-118.

14. Мацкеплишвили С.Т., Шуваев И.П., Суркичина Е.М., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф. Инсулинорезистентность и степень распространенности коронарного атеросклероза у мужчин и женщин с метаболическим синдромом. Креативная кардиология. 2010; 2: 120-123.

15. Шуваев И.П., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Кокшенева И.В., Алексеева М.А., Бузиашвили Ю.И. Провоспалительный и прокоагулянтный статус больного с метаболическим синдромом, ИБС, планирующих на реваскуляризацию миокарда. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22 (S3): 123.

16. Инаури И.А., Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Шуваев И.П. Влияние генетического полиморфизма эндотелиновой системы и дисфункции эндотелия на результаты чрескожных коронарных вмешательств. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20 (S5): 146.

17. Бузиашвили Ю.И., Свириденко Н.Ю., Мацкеплишвили С.Т., Тугеева Э.Ф., Бузиашвили В.Ю., Шуваев И.П., Шерстянникова О.М., Мукерия Р.Г. Современные подходы к проблеме кардиальной патологии на фоне кордарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2016; 17 (S6): 219.

18. Суркичина Е.М., Асымбекова Э.У., Петросян К.В., Шуваев И.П., Шоранова А.Ю. Характер поражения коронарного русла у больных ИБС с наличием и без метаболического синдрома. Бюллетень НЦССХ им. А.Н.

Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2013; 14 (S6): 239.

19. Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Шуваев И.П., Суркичина Е.М., Шерстянникова О.М., Степанов М.М. Вариабельность сердечного ритма у больных с ИБС и наличием метаболического синдрома как предиктор развития желудочковых аритмий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2010; 11 (S3): 164.

20. Мацкеплишвили С.Т., Шуваев И.П., Суркичина Е.М., Асымбекова Э.У., Степанов М.М., Шерстянникова О.М. Биохимические факторы атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с метаболическим синдромом. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2010; 11 (S6): 251.

21. Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Суркичина Е.М., Шуваев И.П., Шерстянникова О.М., Степанов М.М. Вариабельность сердечного ритма у больных с ИБС и наличием метаболического синдрома как предиктор развития наджелудочковых аритмий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2010; 11 (S6): 256.

22. Шуваев И.П., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., Стаферов А.В., Тугеева Э.Ф., Суркичина Е.М., Степанов М.М. Особенности поражения нативных коронарных артерий у больных ИБС с метаболическим синдромом. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2009; 10 (S3): 171.

23. Мацкеплишвили С.Т., Суркичина Е.М., Шуваев И.П., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Ахмедярова Л.Б. Инсулинорезистентность и функциональное состояние эндотелия у больных с метаболическим синдромом с и без ИБС. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2009; 10 (S3): 50.

24. Мацкеплишвили С.Т., Шуваев И.П., Суркичина Е.М., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Ахмедярова Л.Б. Инсулинорезистентность и степень распространенности коронарного атеросклероза у мужчин и женщин с метаболическим синдромом. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2009; 10 (S6): 299.