



7universum.com

UNIVERSUM:

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ
НАРУШЕНИЯ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА**

Хайбуллина Зарина Руслановна

*д-р мед. наук, зав. отделом биохимии с группой микробиологии
Республиканского специализированного центра хирургии им. В. Вахидова,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: zr-khaybullina@rambler.ru*

Косникова Ирина Викторовна

*канд. биол. наук, с. н. с., отдел биохимии с группой микробиологии
Республиканского специализированного центра хирургии им. В. Вахидова,
Республика Узбекистан, г. Ташкент*

Собиржанова Чарос Кахрамон кизи

*студент 5 курса Ташкентского педиатрического медицинского института,
Республика Узбекистан, г. Ташкент*

**METABOLIC DISORDERS AT PATIENTS WITH ISCHEMIC
HEART DISEASE AT VARIOUS TYPES OF MYOCARDIUM
VASCULARIZATION DISTURBANCES**

Khaybullina Zarina

*Doctor of medicine, chief of biochemistry and microbiology department, Republican
specialized center of surgery named after academician V. Vakhidov, Uzbekistan,
Tashkent*

Kosnikova Irina

*Doctor of philosophy in biology, biochemistry and microbiology department,
Republican specialized center of surgery named after academician V. Vakhidov,
Uzbekistan, Tashkent*

Sobirjanova Charos

*Student of 5 course of Tashkent pediatric medical institute,
Uzbekistan, Tashkent*

АННОТАЦИЯ

В статье обсуждаются метаболические изменения при различных типах нарушений васкуляризации миокарда. Установлено, что любое снижение кровоснабжения миокарда в результате стеноза коронарных артерий, а также при микроваскулярном поражении дистального русла либо за счет неорганических причин, сопровождается окислительным стрессом (ОС). Наиболее выраженные метаболические нарушения пуринового, липидного и углеводного обмена, коррелирующие с показателями ОС и степенью ожирения, были выявлены у пациентов с ИБС при отсутствии органического стеноза коронарных артерий.

ABSTRACT

Metabolic disorders at patients with ischemic heart disease (IHD) and various types of myocardium vascularization disturbances are discussed in the article. Each decrease of blood supply of a myocardium (as a result of a stenosis of coronary arteries, and also at microvascular disturbances, or due to the inorganic reasons) is accompanied by oxidizing stress. The most expressive disorders of purine, lipid and carbohydrate metabolism, correlating with parameters of OS and with the degree of adiposity, were established at patients with IHD without an organic stenosis of coronary arteries.

Ключевые слова: метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, окислительный стресс, липидный спектр, факторы воспаления, различные типы нарушений васкуляризации миокарда.

Keywords: metabolic syndrome, ischemic heart disease, oxidative stress, lipid profile, inflammation factors, various types of myocardium vascularization disturbances.

Актуальность проблемы. Подходы к лечению ишемической болезни сердца (ИБС) постоянно совершенствуются в связи с меняющимися представлениями об атерогенезе, успехами современной медицины и новыми

возможностями консервативной и оперативной кардиологии [7; 13]. В настоящее время в терапии больных ИБС с множественными поражениями коронарных артерий прочные позиции заняли различные методы реваскуляризации миокарда: стентирование, атерэктомия, аортокоронарное шунтирование и др. [1]. Развитие методов интервенционной кардиохирургии способствует улучшению качества жизни пациентов с ИБС, однако не позволяет решить проблему в целом [3]. Показатели заболеваемости и смертности при ИБС высоки почти во всех промышленно развитых странах мира, несмотря на внедрение новейших антиангинальных медикаментозных средств, усовершенствование хирургических методов лечения, проведение большого комплекса профилактических мероприятий [9]. При этом установлено, что риск развития и прогрессирования ишемической болезни сердца возрастает по мере увеличения числа компонентов метаболического синдрома (Hong и соавт., 2007). Абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и инсулинорезистентность образуют комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, значительно увеличивающих вероятность развития сердечнососудистой патологии [3]. В крупном метаанализе, охватившем 37 проспективных исследований с участием 172 573 человек, было показано, что наличие метаболического синдрома (МС) повышает сердечнососудистую заболеваемость и смертность в 1,78 раза по сравнению с лицами, у которых отсутствовали признаки МС [8].

Маркеры метаболического синдрома и хронического воспаления могут иметь диагностически-прогностическое значение при оценке непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения ИБС, повторных эндоваскулярных вмешательств.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 94 пациента с ИБС, госпитализированных в отделение рентгенэндоваскулярной хирургии РСЦХ им. ак. В. Вахидова (руководитель — д.м.н., профессор М.М. Зуфаров). Средний возраст больных составил $57,9 \pm 1,5$ лет, преобладали мужчины —

69 (73 %). Контрольная группа состояла из 12 добровольцев, не имеющих соматической патологии. Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы (ГЛ), мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «VITROS-350» (Ortho Clinical Diagnostics, Германия). Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли колориметрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой [12], активность каталазы (Кат) — по Переслегиной И.А., 1989 [6]; содержание фибриногена — унифицированным гравиметрическим методом. Гемограмму анализировали на автоматическом гематологическом анализаторе «BC 5800» (“Mindray”, Китай). Диагноз метаболического синдрома (МС) устанавливали на основании критериев Международной федерации диабета (IDF), 2005 г. (пересмотр 2007 и 2009).

Полученные результаты и их обсуждение. Изучение компонентов метаболического синдрома у больных ИБС выявило, что артериальная гипертензия была у 100 % больных, нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемия — у 40 %, дислипидемия — у 52 %, избыточная масса тела — у 98 %, ожирение — у 56 % больных. Т. е. у более чем половины больных имелся полный кластер МС. Наибольшие показатели индекса массы тела (ИМТ) наблюдались у пациентов ИБС с отсутствием органического стеноза коронарных артерий, которых было 9 % от общего числа обследованных. Ожирение (ИМТ= $34,0 \pm 0,5$ кг/м²) у них сочеталось с гипертриглицеридемией до $1,73 \pm 0,20$ ммоль/л, гиперхолестеринемией до $5,45 \pm 0,40$ ммоль/л, дислипидемией и увеличением коэффициента атерогенности (КА) до $4,40 \pm 0,38$, а также с гиперурикемией до 380 ± 9 мкмоль/л, что в 1,7 раза выше, чем в контрольной группе.

Пациентов с микроваскулярным поражением дистального русла было 16 (17 %). Метаболические нарушения у них проявились увеличением уровня глюкозы крови до $5,9 \pm 0,2$ ммоль/л; изменения липидного спектра плазмы крови

были аналогичны таковым у пациентов с макрососудистыми нарушениями васкуляризации миокарда, а содержание МК составило 287 ± 12 мкмоль/л при 230 ± 19 мкмоль/л в контрольной группе.

Пациентов с макрососудистым поражением коронарных артерий было 74 %, отражением нарушений липидного спектра плазмы крови у них было увеличение КА до 3,5—3,7 в сочетании с незначительной гиперурикемией и гипертриглицеридемией в пределах 1,6—1,9 ммоль/л. Гипергликемия до 6,3 и 6,9 ммоль/л отмечалась у пациентов с двух- и трехсосудистым поражением соответственно.

Результаты исследований показали, что увеличение концентрации МДА в крови в 2,1-2,6 раза относительно контроля характеризует достаточно высокую интенсивность окислительного стресса (ОС) у пациентов с ИБС, причем независимо от степени стеноза коронарных сосудов, а также при микроваскулярном поражении и интактных сосудах, т. е. независимо от причины деваскуляризации миокарда. Это свидетельствует о различных механизмах активации ОС при ИБС, судить о которых возможно после более глубокого исследования параметров углеводного и липидного обмена.

Корреляционный анализ позволил установить некоторые взаимосвязи изменений отдельных показателей метаболического синдрома у больных ИБС и их связь с параметрами, характеризующими системное воспаление и окислительный стресс.

У пациентов с поражением 3 коронарных артерий (26 % от общего числа обследованных) наиболее значимые корреляционные взаимосвязи отмечены между показателями ИМТ/глюкоза ($r=+0,45$); МК/КА ($r=+0,66$), обратная корреляционная связь средней силы — между показателями МК/ЛПВП ($r=-0,36$), СРБ/фибриногеном ($r=-0,38$). Полученные результаты указывают на значимость взаимосвязанного увеличения сразу двух компонентов метаболического синдрома: уровня глюкозы и ИМТ, что резко повышает прогностическую ценность определения этих показателей при ИБС с многососудистым поражением. Более того, синхронный рост гиперурикемии

и коэффициента атерогенности свидетельствует о тесной связи пуринового и липидного обмена и их выраженных нарушениях у данной категории больных. Корреляционные связи ИМТ/СРБ, СРБ/МДА, СРБ/СОЭ при макрососудистом поражении коронарных артерий с вовлечением 3 сосудов имели слабый и недостоверный характер. Это указывает на то, что интенсивность окислительного стресса у данной группы больных не зависит от системного воспаления, а последнее не связано с ожирением. Уровень СРБ в этой группе пациентов составил $6,6 \pm 0,7$ мг/л.

У пациентов с поражением 2 коронарных сосудов (29 %) сила связи ИМТ/глюкоза уменьшилась до $r=+0,38$, МК/КА — до $r=+0,1$, МК/ЛПВП — до $r=+0,2$, СРБ/фибриноген — до $r = -0,21$. Кроме того, в этой группе обнаружались новые заметные взаимосвязи между следующими показателями: глюкоза/ЛПВП ($r =+0,62$), ИМТ/ЛПВП ($r =+0,59$), ИМТ/СРБ ($r =+0,39$), ГЛ/МК ($r =+0,46$), СРБ/СОЭ ($r =+0,57$). Увеличилась относительно предыдущей группы корреляционная связь МК/ТГ до $r =+0,66$.

Полученные результаты позволили обнаружить факт того, что при уменьшении количества стенозированных артерий, меняется корреляция ИМТ с показателями метаболизма. Так, если при стенозировании 3 артерий ИМТ положительно коррелировал с параметрами углеводного обмена — концентрацией глюкозы, то при вовлечении в процесс 2 артерий отмечается корреляция ИМТ с уровнем ЛПВП — показателем липидного обмена. В этой группе гиперурикемия меньше сочеталась с изменением коэффициента атерогенности, тогда как увеличивалась связь МК с ТГ и ГЛ. При поражении 3 артерий отмечалась корреляция содержания ГЛ с ТГ, а при поражении 2 артерий — корреляция ГЛ с показателями ЛПВП.

Как видно из приведенных данных, при вовлечении в атеросклеротический процесс 1-2 сосудов связь ИМТ/СРБ является прямой сильной, указывая на вклад абдоминального ожирения и предполагаемой продукции адипоцитокинов в активацию воспаления. Это подтверждается ростом силы корреляционной связи СРБ/СОЭ, характеризующей интенсивность системного

воспаления. Становится положительной корреляционная взаимосвязь МДА/МК - $r=+0,3$, что свидетельствует о зависимости средней силы выраженности гиперурикемии от интенсивности окислительного стресса.

Таким образом, при поражении 2 коронарных артерий атеросклеротическим процессом преобладает вклад нарушений липидного обмена в развитие иммуновоспалительной реакции и возрастает прогностическая значимость определения ЛПВП у больных ИБС.

У пациентов с поражением 1 коронарной артерии (19 %) наиболее сильные корреляционные взаимосвязи отмечены между показателями мочевой кислоты: МК/ТГ — ($r =+0,80$), МК/КА — ($r =+0,80$), МК/ЛПВП — ($r =-0,37$), МК/МДА ($r =-0,62$), МК/ИМТ— ($r =-0,33$). В этой группе на первый план выходят нарушения обмена триглицеридов и дислипидемия, в тесной взаимосвязи с гиперурикемией. В свою очередь, МК обратно коррелирует с показателем ЛПВП, ИМТ и МДА. Эти данные указывают на то, что гиперурикемия не связана с окислительным стрессом, а уровень ЛПВП тем выше, чем ниже концентрация МК.

Изучение во взаимосвязи показателей обмена веществ у больных с макрососудистым поражением показало вклад гиперурикемии и дислипидемии при одно- и двухсосудистом поражении коронарных артерий. При прогрессировании поражения с вовлечением новых ветвей венечных артерий происходит усугубление проявлений окислительного стресса, нарушений липидного обмена, выраженность которых максимальна при стенозировании 2 сосудов. При дальнейшем атероматозном повреждении коронарного русла с развитием стеноза 3 сосудов увеличивается отрицательное влияние гипергликемии на течение ИБС.

В группе пациентов с микрососудистым поражением дистального русла (17 % от общего числа обследованных) отмечается сильная корреляционная взаимосвязь глюкоза/мочевая кислота ($r =+0,63$) относительно аналогичного показателя у больных с макрососудистым поражением. Усилилась относительно аналогичного показателя при макрососудистом поражении

обратная корреляционная связь глюкоза/ЛПВП ($r = -0,63$). Появилась прямая сильная корреляционная взаимосвязь между СРБ/МДА ($r = +0,70$), МДА/каталаза ($r = -0,74$), СРБ/фибриноген ($r = +0,75$), СРБ/общие лейкоциты ($r = +0,86$), приобрела прямой характер взаимосвязь МК/МДА ($r = +0,61$), характеризуя тесную взаимообусловленность гиперурикемии и окислительного стресса.

Полученные результаты указывают на вклад в развитие метаболического синдрома у больных с микроваскулярным поражением дистального русла гипергликемии, которая тесно связана с дислипидемией (снижение ЛПВП), гиперурикемией и окислительным стрессом. Указанные факторы являются инициаторами иммуновоспалительной реакции, о чем свидетельствует прямая сильная корреляционная связь СРБ/МДА, а сильная корреляция СРБ/СОЭ и СРБ/лейкоциты только доказывает это предположение.

В группе пациентов с отсутствием органического поражения, которые составили 9 % от общего числа обследованных, отмечались сильные корреляционные связи почти между всеми метаболическими показателями.

Так, выявлена сильная прямая связь между показателями ИМТ/глюкоза ($r = +0,91$), ИМТ/КА ($r = +0,99$), ИМТ/ЛПВП ($r = +0,92$), ИМТ/СРБ, что указывает на тесную связь метаболических расстройств углеводного и липидного обмена с абдоминальным ожирением и обусловленным им стимулированием ОС. Обнаружена сильная прямая корреляционная связь между параметрами углеводного и липидного, липидного и пуринового обмена: ГЛ/ТГ ($r = +0,90$), МК/ТГ ($r = +0,88$), МК/ЛПВП ($r = +0,80$), МК/КА ($r = +0,68$).

Мы полагаем, что именно в связи с наличием избыточного содержания висцеральной жировой ткани у данных пациентов, дислипидемии и гиперурикемии происходит стимуляция ОС, обуславливая клинические проявления ИБС.

Именно в этой группе выражено совокупное отрицательное влияние дисметаболических проявлений, что является предпосылкой для развития ИБС при отсутствии органического стеноза коронарных артерий. На первый план

здесь выступает абдоминальное ожирение, гиперурикемия и ОС. Отметим, что содержание МДА в этой группе составило $10,32 \pm 1,1$ нмоль/л, что в 2,2 раза превышает контрольные величины.

Существует несколько объяснений неблагоприятного влияния МК на риск развития ИБС или клинические проявления атеросклероза [10]. Согласно первой точке зрения, связь между гиперурикемией и липидным спектром вторична по отношению к ассоциации между инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Доказана связь гиперурикемии с МС на уровне почки, поскольку реабсорбция уратов зависит от нормального действия инсулина в канальцах [5]. Согласно второй точке зрения, гиперурикемия является независимым фактором реализации сердечнососудистого риска посредством патогенетической связи с уровнем триглицеридов [10]. Метаболическая основа ассоциации между инсулинорезистентностью, гиперурикемией и гипертриглицеридемией с точки зрения биохимических процессов может быть объяснена нарушениями процессов регуляции гликолиза [4]. В основе таких нарушений лежит уменьшение активности глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и потеря ее чувствительности к инсулину, что приводит к накоплению глицерол-3-фосфата и активации пентозофосфатного шунта окисления глюкозы с образованием рибозо-5-фосфата и последующим синтезом фосфорибозилпирофосфата [11]. Увеличение глицерол-3-фосфата в свою очередь способствует усилению синтеза триглицеридов, повышая атерогенный риск. Еще одним предполагаемым механизмом участия МК в патогенезе атеросклероза является ее связь с окислительным стрессом, в основе которого лежит избыточное образование и неадекватная утилизация свободных радикалов кислорода в результате действия ксантиноксидазы и трансформации ее в ксантиндегидрогеназу [3].

Выводы.

1. Изучение во взаимосвязи показателей обмена веществ у больных с макрососудистым поражением показало вклад гиперурикемии и дислипидемии при одно- и двухсосудистом поражении коронарных артерий.

2. При атероматозном повреждении коронарного русла с развитием стеноза 3 сосудов увеличивается отрицательное влияние гипергликемии на течение ИБС.

3. Гиперурикемия, гипертриглицеридемия, дислипидемия и увеличение коэффициента атерогенности при высоком ИМТ и МДА являются мощными факторами риска развития ИБС при отсутствии органического поражения сосудов.

4. Совокупное отрицательное влияние дисметаболических проявлений является предпосылкой для развития ИБС при отсутствии органического стеноза коронарных артерий.

Список литературы:

1. Аль-Шарджаби Р.А.М. Рентгеноэндоваскулярные методы лечения больных ишемической болезнью сердца с поражением основного ствола левой коронарной артерии: автореф. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 22 с.
2. Бажов Ю.С. Ожирение как фактор риска у хирургических больных. Малоинвазивные варианты коррекции: автореф. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2008. — 21 с.
3. Косникова И.В., Баженов Л.Г., Хайбуллина З.Р. и др. Выраженность системного воспаления у больных с метаболическим синдромом при операциях реваскуляризации миокарда // Хирургия Узбекистана. — 2013. — № 2. — С. 32—35.
4. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Бродский М.С. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. — 2011. — № 3. — С. 14—19.
5. Малявская С.И., Торопыгина Т.А., Триль В.Е. и др. Особенности спектра липоротейдов у девочек с бессимптомной гиперурикемией // Российский кардиологический журнал. — 2004. — № 1 (45). — С. 33—37.
6. Переслегина И.А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей // Лабораторное дело. — 1989. — № 11. — С. 20—23.

7. Полежаева Н.В. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического и медикаментозного методов лечения больных ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением коронарных артерий (10-летнее наблюдение): автореф. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 23 с.
8. Сергиенко И.В. Факторы коронарного ангиогенеза и влияние на них различных методов лечения больных ишемической болезнью сердца: автореф. ... д-ра мед. наук — М., 2010. — 42 с.
9. Шаноян А.С. Отдаленные результаты стентирования коронарных артерий у больных со стабильной стенокардией: автореф. ... канд. мед. наук — М., 2006. — 22 с.
10. Angelo L., Gaffo N., Lawrence E., Kenneth G. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? // *Arthritis Research & Therapy*. — 2009. — № 11; Issue 4. — P. 240—249.
11. Leyva F., Wingrove C., Goodslan I.F. et al. The glycolytic pathway to coronary heart disease: a hypothesis // *Metabolism*. — 1998. — 47 (6). — P. 657—662.
12. Michara M., Uchiyama M., Fukuzava K. Thiobarbituric acid value on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCL4 intoxication, and vitamin E deficiency // *Biochem. Med.* — 1980. — Vol. 23 (3). — P. 302—311.
13. Pesonen E., El-Segaier M., Persson K. et al. Infections as a stimulus for coronary occlusion, obstruction, or acute coronary syndromes // *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009. — № 6. — P. 447—454.