

УДК616.12-005.4-092:616.379-008.64:616.132.2

## ЗНАЧЕНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС С ИЗМЕНЁННЫМИ И НЕИЗМЕНЁННЫМИ КОРОНАРНЫМИ АРТЕРИЯМИ

О.П. Алексеева<sup>1,2</sup>, И.В. Долбин<sup>3</sup>, С.А. Кудрявцев<sup>3</sup>,<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,<sup>2</sup>Федеральный Приволжский гастроэнтерологический центр, г. Н. Новгород, <sup>3</sup>Институт ФСБ РФ, г. Н. Новгород*Алексеева Ольга Поликарповна – e-mail: AL\_OP@mail.ru*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) с неизменёнными или малоизменёнными коронарными сосудами первого и второго порядка по данным ангиографического исследования носит название «кардиальный синдром X» (КСХ). Выявлена особенность патогенеза ИБС с ангиографически неизменёнными коронарными артериями: сочетание выраженной тканевой инсулинорезистентности с вторичной гиперинсулинемией. ПГТТ, ИТТ с определением глюкозы в крови и слюне были одинаково информативны в диагностике инсулинорезистентности. Изучение миокардиального метаболизма глюкозы и лактата при проведении теста прямой внутривенной стимуляции у больных КСХ подтвердило наличие ишемии миокарда и выраженное нарушение утилизации им глюкозы.

Ключевые слова: кардиальный синдром X, ишемическая болезнь сердца, инсулинорезистентность.

Ischemic heart disease (IHD) with unchanged and little-changed coronary vessels of the first and second order according to the data of angiographic examination is called cardiac syndrome X (CSX). There has been revealed the peculiarity of pathogenesis of IHD with angiographically unchanged coronary arteries: the combination of evident tissular insulin resistance with secondary hyperinsulinemia. PGTT, ITT with the determination of glucose in blood and saliva were both equally informative in the diagnostics of insulin resistance. The examination of myocardial metabolism of glucose and lactate during the test of the straight intra-atrial stimulation of patients with CSX has proved the presence of myocardial ischemia and evident damage of glucose utilization.

Key words: cardiac syndrome X, ischemic heart disease, insulin resistance.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) с неизменёнными или малоизменёнными коронарными сосудами первого и второго порядка по данным ангиографического исследования носит название «кардиальный синдром X» (КСХ) [1, 2, 3, 4]. Этот термин получил в литературе наибольшую популярность прежде всего из-за того, чтобы не путали его с широко распространённым метаболическим синдромом, описанным Reaven в 1988 году [5, 6, 7]. Распространённость КСХ у больных стенокардией – от 10 до 30%, возможно и чаще, так как далеко не всем проводится селективная коронароангиография (СКГ) [8, 9]. Патогенез КСХ до настоящего времени остаётся предметом пристального изучения и до конца не расшифрован [10, 11]. В настоящее время большое внимание сосредоточено на изучении тканевой инсулинорезистентности у больных КСХ и на её участии в формировании болезни [12, 13, 14].

Первичная инсулинорезистентность составляет патофизиологическую основу серии последующих метаболических нарушений, которые могут играть ведущую роль в патогенезе трёх распространённых неинфекционных заболеваний: инсулиннезависимого сахарного диабета, гипертонической и ишемической (коронарной) болезни сердца. Наиболее выраженные метаболические сдвиги наблюдаются в крови: дислипидемия с повышением триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, снижение липопротеидов высокой плотности. Именно с этими показателями связывают повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений: повышение в 2–4 раза риска

развития ИБС и в 6–10 раз острого инфаркта миокарда по сравнению с общей популяцией [5, 15].

В настоящее время, по данным литературы, некоторые авторы считают вторично развитую гиперинсулинемию причиной развития генерализованного нарушения сосудистого тонуса, а также дисфункции коронарной микроциркуляции [13, 16]. На фоне гиперинсулинемии повышается продукция эндотелием вазоконстрикторных веществ, в частности эндотелина-1, тромбоспандина А2, снижается образование оксида азота и простациклина, оказывающих вазодилатирующие эффекты. Некоторые авторы связывают нарушения микроциркуляции с наличием инсулинорезистентности [11]. Установлено, что для лиц с инсулинорезистентностью (пожилой возраст, курение, акромегалия, низкий вес при рождении, талассемия, послеоперационный период и т. д.) характерно наличие микроциркуляторных нарушений. У всех высок риск развития нарушения коронарной микрососудистой циркуляции еще на стадии нормогликемической гиперинсулинемии. Повышение активности симпатно-адреналовой системы, развитие инсулинорезистентности, дисфункции эндотелия и нарушение кровотока на уровне микроциркуляторного русла с развитием воспалительных сдвигов, транспортных нарушений являются звеньями одной цепи и могут лежать в основе патофизиологии стенокардии с неизменёнными коронарными артериями 1-го и 2-го порядка. Связь между тканевой инсулинорезистентностью (ТИР) и генерализованным нарушением микроциркуляции (МЦ) лежит в основе микрососудистого расстройства коронарного кровотока у больных КСХ [13, 16].

Существуют прямые и непрямые методы лабораторной диагностики инсулинорезистентности. Непрямые методы направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина. К ним относятся: пероральный глюкозотолерантный тест; внутривенный глюкозотолерантный тест; постоянная инфузия глюкозы с модельной оценкой. Прямые методы основываются на инфузии инсулина и оцениваются его эффекты на метаболизм глюкозы. Имеются следующие прямые методы: инсулиновый тест толерантности; эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест; инсулиновый супрессивный тест [7].

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Самый простой косвенный способ определения нарушения чувствительности тканей к инсулину. Оценивается уровень инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой. Значимая инсулинорезистентность (ИР) приводит к возрастанию плазменных показателей инсулина. Одновременное исследование С-пептида в крови может служить более точным подтверждением гиперсекреции инсулина поджелудочной железой. Определяется гликемический индекс: отношение содержания глюкозы натощак к инсулину натощак. Из-за сравнительной простоты и небольшой стоимости этот тест приобрел основное значение при проведении клинических и эпидемиологических исследований. В то же время нами не обнаружено литературных данных, которые свидетельствовали бы об использовании ПГТТ у больных КСХ с целью определения ТИР.

Инсулинотолерантный тест (ИТТ) является одним из самых несложных прямых методов диагностики инсулинорезистентности. По мнению многих исследователей ИТТ точно отражает чувствительность тканей к инсулину и нарушение углеводного метаболизма [7].

Тест прямой внутрипредсердной стимуляции сердца (ТПС) с забором артериальной крови (АК) и венозной крови (ВК) в начале и после ТПС. Исследование проводится во время коронароангиографии. На основании проведенного теста изучается артериовенозная разница глюкозы и молочной кислоты (МК), относящихся к основным окислительным субстратам энергетического метаболизма сердца при гипоксии миокарда.

#### Цель исследования

Показать значение ПГТТ и ИТТ в диагностике инсулинорезистентности у больных ИБС, изучить особенности инсулинорезистентности у больных ИБС с атеросклеротически измененными и неизменными коронарными артериями и показать её значение в развитии микроциркуляторных нарушений у данной категории больных.

#### Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 77 больных ИБС. Все пациенты были распределены на 2 клинические группы. 1-ю группу составили 38 пациентов с КСХ – мужчин было 23 и 15 женщин, во 2-ю группу включены 39 больных ИБС – 26 мужчин и 13 женщин – со стенозирующим

коронарным атеросклерозом II–III степени по результатам СКГ. Эту группу условно обозначили «группа атеросклеротической стенокардии» (АСС). Возраст больных АСС от 38 до 64 лет, в среднем 57 лет; возраст больных КСХ от 39 до 62 лет, в среднем 54 года. В качестве группы контроля обследовано 22 практически здоровых добровольца (14 мужчин и 8 женщин), средний возраст которых составил 22 года.

Диагноз ИБС ставили на основании общепринятых критериев, включая данные коронарографии в соответствии с классификацией, предложенной экспертами ВОЗ в 1979 г., с изменениями, внесенными сотрудниками ВКНЦ АМН РФ в 1984 г., методическими рекомендациями (1989 г.).

Для характеристики тяжести стенокардии напряжения наблюдаемых больных АСС и КСХ использовали функциональную классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (НУНА).

Диагноз КСХ был верифицирован на основании критериев Bugiardini R., 1989: 1) приступы стенокардии напряжения (возможно в сочетании с приступами в покое); 2) типичные ишемические изменения на ЭКГ при проведении пробы с физической нагрузкой или суточном мониторинге ЭКГ; 3) отсутствие признаков атеросклероза в субэпикардальных коронарных артериях при СКГ [17].

Критериями исключения из исследования являлось наличие тяжелой сопутствующей патологии.

СКГ выполняли по методике Judkins на аппарате Angioscop D-33 («Siemens», Германия). При этом результаты интерпретировались как одно-, двух- и трехсосудистое поражение коронарного русла.

Проведено специальное исследование по оценке чувствительности тканей к инсулину посредством стандартного ПГТТ. До и после проведения ПГТТ проводилось определение концентрации инсулина и глюкозы в крови и слюне. О степени тканевой инсулинорезистентности судили по показателю инсулин/глюкоза в пробах крови и слюны, взятых в конце ПГТТ, который условно обозначали коэффициентом инсулиночувствительности (КИ) [18, 19]. ПГТТ в данном исследовании был расширенным, глюкоза и инсулин определялись не только в крови, но и в слюне. Слюна как субстрат исследования выбрана нами в связи с тем, что доказаны её буферные свойства по отношению к крови [20]. Согласно исследованиям авторов, изменения в слюне появляются раньше, чем в крови, и адекватно отражают изменения гомеостаза для многих биохимических компонентов, в том числе для глюкозы. Инсулин в сыворотке крови и центрифугате слюны измерялся методом радиоиммунологического анализа с помощью набора реактивов «IMMUNOTECH Insulin IRMA» (Czech Republic).

Кроме ПГТТ проведено специальное исследование по оценке чувствительности тканей к инсулину посредством внутривенного инсулинотолерантного теста. ИТТ осуществляли путём медленного внутривенного введения быстродействующего инсулина «Максипрапид ВО-С» в 200 мл

физиологического раствора в дозе 0,1/кг в течение 90 мин. натошак. До и после введения инсулина проводили измерение концентрации инсулина, С-пептида и глюкозы (глюкозооксидазным методом). Содержание инсулина в сыворотке крови определяли с помощью стандартных тест-наборов Института биохимии АН Белоруссии «Рио-Инс-ПГ-125I». Измерение концентрации С-пептида в сыворотке крови проводили с помощью набора реактивов «С-PEPTID» (IMMUNOTECH), Praha) с использованием счётчика гамма-излучения «ГАММА-12» (Украина). ИТТ достаточно точен и используется в научных исследованиях.

Проведено изучение миокардиального метаболизма глюкозы и лактата с использованием теста с искусственной внутрипредсердной стимуляцией с помощью биполярного электрода и портативного кардиостимулятора «Medtronic<sup>®</sup> 5375» (USA). Миокардиальный метаболизм глюкозы и лактата оценивали по коэффициенту экстракции, который рассчитывали по общепринятой формуле  $KЭ_n = [AK_n - BK_n] / AK_n \cdot 100$  (где n – вещество; АК – артериальная кровь из восходящей части аорты; ВК – венозная кровь из коронарного синуса). Исследование проводилось во время коронароангиографии. Данное исследование проведено 15 больными ИБС с изменёнными (n=7) и неизменёнными КА (n=8).

Оценку точности полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием программ Ms Excel, «MegaStat» с вычислением средней арифметической величины (M), моды (Mo), среднего квадратичного отклонения (s), относительных величин (процентов). Достоверность различий между показателями оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Сопоставление клинических признаков и инструментальных данных среди различных групп больных проводилось с использованием точного критерия Фишера – Ирвина.

### Результаты и их обсуждение

Полученные результаты измерения содержания в сыворотке крови и слюне инсулина и глюкозы до и после проведения ПГТТ приведены в таблицах 1 и 2 соответственно.

Полученные результаты настоящего исследования показали, что после нагрузки глюкозой в группах больных ИБС отмечалось повышение уровня глюкозы в крови. К концу ПГТТ наиболее высокие значения содержания инсулина получены у больных КСХ (50,2 мкЕд/мл), затем значительно меньшие у пациентов АСС (34,1 мкЕд/мл) и нормальные показатели у лиц группы контроля (13,06 мкЕд/мл). Уровень инсулина пациентов ИБС был достоверно отличен от лиц контрольной группы (p<0,05).

Результаты содержания инсулина и глюкозы в слюне отличались от таковых в крови. После нагрузки глюкозой в группе здоровых лиц отмечалось физиологическое повышение уровня глюкозы в слюне, но в группах больных, страдающих ИБС, произошло достоверное (p<0,05) снижение уровня глюкозы. После введения глюкозы отмечалось наибольшее повышение инсулина в слюне у больных КСХ (44,9 мкЕд/

мл), затем у пациентов АСС (44,8 мкЕд/мл) и нормальные показатели отмечены у лиц контрольной группы (14,23 мкЕд/мл). Уровень инсулина в слюне после проведения ОГТТ достоверно отличался между группой здоровых лиц и больных ИБС (p<0,05).

**ТАБЛИЦА 1.**

**Динамика содержания глюкозы, инсулина в крови до и после проведения ПГТТ у здоровых лиц и у больных КСХ и АСС**

Вещества		Группы			P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
		контроль ( $\bar{x} \pm m$ )	КСХ ( $\bar{x} \pm m$ )	АСС ( $\bar{x} \pm m$ )					
Глюкоза (ммоль/л)	1	3,93±0,2	4,65±0,18	4,4±0,2	НД	НД	НД	НД	НД
	2	3,5±0,2	5,91±0,1	5,33±0,5	<0,05	<0,05	НД	НД	НД
Инсулин (мкЕд/мл)	1	5,5±1,2	9,03±1,37	5,73±1,2	НД	НД	НД	<0,05	<0,05
	2	13,06±2,93	50,25±11,2	34,03±9,15	<0,05	<0,05	НД	<0,05	<0,05

**Обозначения:** 1. Содержание глюкозы и инсулина в крови до ПГТТ; 2. Содержание глюкозы и инсулина в крови после ПГТТ. P<sub>1</sub> – разница между здоровыми и больными КСХ; P<sub>2</sub> – разница между здоровыми и больными АСС; P<sub>3</sub> – разница между больными КСХ и больными АСС; P<sub>4</sub> – разница между больными КСХ до и после ПГТТ; P<sub>5</sub> – разница между больными АСС до и после ПГТТ; НД – разница между группами недостоверная (p>0,05).

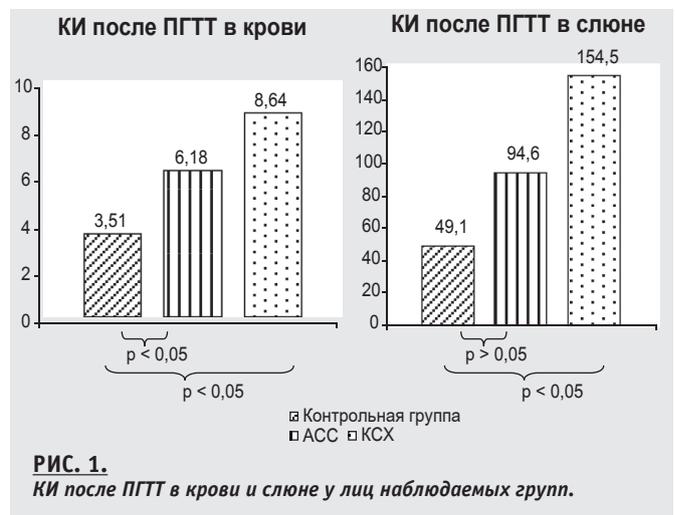
**ТАБЛИЦА 2.**

**Динамика содержания глюкозы и инсулина в слюне до и после проведения ПГТТ у здоровых лиц и у больных КСХ и АСС**

Вещества		Группы			P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
		контроль ( $\bar{x} \pm m$ )	КСХ ( $\bar{x} \pm m$ )	АСС ( $\bar{x} \pm m$ )					
Глюкоза (ммоль/л)	1	0,3±0,07	0,54±0,05	0,64±0,14	НД	НД	НД	p<0,05	p<0,05
	2	0,37±0,08	0,29±0,03	0,28±0,02	НД	НД	НД	p<0,05	p<0,05
Инсулин (мкЕд/мл)	1	1,24±0,84	2,63±0,5	0,35±0,05	НД	НД	НД	p<0,05	p<0,05
	2	14,23±2,22	44,82±7,58	44,80±4,85	p<0,05	p<0,05	НД	p<0,05	p<0,05

**Обозначения:** 1. Содержание глюкозы и инсулина в слюне до ПГТТ; 2. Содержание глюкозы и инсулина в слюне после ПГТТ. P<sub>1</sub> – разница между здоровыми и больными КСХ; P<sub>2</sub> – разница между здоровыми и больными АСС; P<sub>3</sub> – разница между больными КСХ и больными АСС; P<sub>4</sub> – разница между больными КСХ до и после ПГТТ; P<sub>5</sub> – разница между больными АСС до и после ПГТТ; НД – разница между группами недостоверная.

Степень чувствительности тканей инсулину оценивали по КИ в пробах крови и слюны, взятых в конце ПГТТ. Полученные результаты КИ в сравниваемых группах представлены на рисунке 1.



**РИС. 1.**

**КИ после ПГТТ в крови и слюне у лиц наблюдаемых групп.**

Результаты измерения КИ в крови свидетельствуют о наибольшей степени снижения чувствительности тканей к инсулину у больных КСХ. Значения КИ в крови между больными ИБС и группы контроля достоверны ( $p < 0,05$ ).

Ещё более яркая картина зарегистрирована в слюне. Здесь определялись показатели КИ у вышеперечисленных групп на порядок выше, чем в крови. Установлено, что больные КСХ являются самыми нечувствительными к действию инсулина. Разница КИ в слюне между больными КСХ и группой контроля достоверна ( $p < 0,05$ ). Что касается больных АСС, то их показатели инсулинорезистентности в слюне не имели статистически значимой достоверности различия по сравнению с аналогичными показателями лиц контрольной и основной групп.

Таким образом, полученные результаты углеводного гомеостаза при использовании ПГТТ подтверждают патогенетическое участие нарушения тканевой инсулинорезистентности в формировании КСХ.

Полученные результаты измерения содержания в сыворотке крови глюкозы, инсулина и С-пептида до и после проведения ИТТ представлены в таблице №3.

**ТАБЛИЦА 3.**

**Динамика содержания глюкозы, инсулина и С-пептида до и после проведения ИТТ у здоровых лиц и у больных КСХ и АСС**

Вещества		Группы			P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
		контроль ( $\bar{x} \pm m$ )	КСХ ( $\bar{x} \pm m$ )	АСС ( $\bar{x} \pm m$ )			
Глюкоза (ммоль/л)	1	4,0±0,3	4,2±0,3	5,4±0,3	НД	НД	НД
	2	2,5±0,1	3,0±0,3	3,2±0,3	НД	НД	НД
Инсулин (мкЕд/мл)	1	4,0±1,1	9,2±1,5	0,35±0,05	<0,01	<0,001	<0,05
	2	77,1±3,3	61,7±5,2	65,4±5,0	<0,05	НД	НД
С-пептид (рМ)	1	6,1±1,9	105,8±75,6	274,0±60,2	НД	<0,001	НД
	2	4,8±1,2	51,0±7,9	90,8±31,7	<0,001	<0,05	НД

**Обозначения:** 1. Забор крови до ИТТ; 2. Забор крови после ИТТ. P<sub>1</sub> – разница между здоровыми и больными КСХ; P<sub>2</sub> – разница между здоровыми и больными АСС; P<sub>3</sub> – разница между больными КСХ и больными АСС. НД – разница между группами недостоверна ( $p > 0,05$ ).

Среднее значение фонового уровня глюкозы у обследованных лиц распределилось следующим образом: у здоровых – 4,0 ммоль/л, у больных КСХ – 4,2 ммоль/л и у больных АСС – 5,4. После введения инсулина во всех группах отмечалось достоверное физиологическое снижение ( $p < 0,05$ ) уровня глюкозы в плазме крови. Радиоизотопное измерение содержания инсулина в крови натощак показало высокое значение у больных КСХ и, особенно, у больных АСС, что указывало на состояние длительной и повышенной циркуляции инсулина в плазме крови (гиперинсулинемия) у этой категории больных. Следует подчеркнуть, что гиперинсулинемия больных АСС достоверно превышала таковую у больных КСХ. После введения экзогенного инсулина отмечалось повышение инсулина в крови. К концу ИТТ наиболее высокие значения содержания инсулина получены у лиц контрольной группы (77,1 мкЕд/мл), затем значительно меньше ( $p < 0,05$ ) у больных АСС (65,4 мкЕд/мл) и самые низкие показатели отмечены у больных КСХ (61,7 мкЕд/мл). Уровень

инсулина в сыворотке крови после ИТТ статистически не отличался между группами больных КСХ и АСС. Определение радиоизотопным способом тощакового уровня С-пептида сыворотки крови показал, что больные АСС имели самый высокий средний показатель (274,0 рМ), затем почти на половину меньше у больных КСХ (105,8 рМ) и совсем низкие показатели имели лица контрольной группы (6,1 рМ). После проведения ИТТ зафиксировано снижение концентрации С-пептида во всех группах. Наиболее интенсивное снижение концентрации С-пептида, почти в три раза ( $p < 0,001$ ), отмечено у больных АСС (90,8 рМ). У больных КСХ концентрация С-пептида (51,0 рМ) в результате ИТТ уменьшилась вдвое ( $p < 0,01$ ). Между тем, у здоровых лиц, ввиду низких фоновых показателей, снижение было незначительным (4,8 рМ). Обнаруженная гиперинсулинемия в группах наблюдаемых больных КСХ и АСС безусловно имеет компенсаторный характер и, в первую очередь, направлена на утилизацию алиментарной гипергликемии в условиях сниженной чувствительности тканей к инсулину.

Степень чувствительности тканей к инсулину оценивали по КИ в пробах крови, взятой в конце ИТТ. Полученные результаты КИ в сравниваемых группах представлены на рисунке 2.



**РИС. 2.**

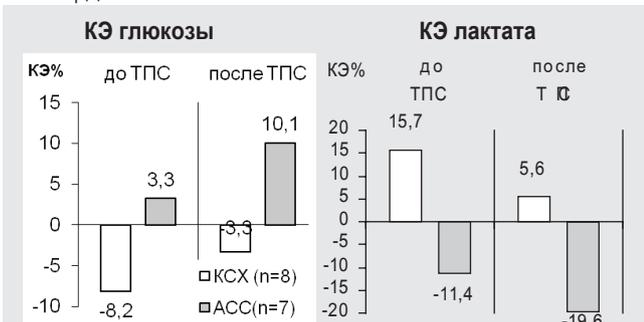
**Коэффициент инсулиночувствительности до и после инсулиновой нагрузки у лиц контрольной группы и у больных ИБС.**

Результаты измерения КИ свидетельствуют о наибольшей степени снижения чувствительности тканей к инсулину у больных КСХ, значение КИ которых достоверно ниже КИ лиц контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Что касается больных АСС, то их показатели инсулинорезистентности не имели статистической достоверности различия по сравнению с КИ лиц контрольной и основной групп. Таким образом, полученные результаты изучения углеводного гомеостаза при использовании ИТТ подтверждают патогенетическое участие нарушения тканевой инсулинорезистентности в формировании КСХ.

Для получения дополнительных доказательств нарушения тканевой инсулинорезистентности, но уже на уровне миокарда, был использован ТПС. Миокардиальный метаболизм глюкозы и лактата оценивали по КЭ. Полученные результаты измерения КЭ глюкозы и лактата у больных сравниваемых групп представлены в графическом виде на рисунке 3.

Миокардиальный метаболизм глюкозы и лактата имел разнонаправленный характер у больные КСХ и АСС. Отрицательные значения КЭ глюкозы у больных КСХ

свидетельствуют о неспособности миокарда адекватно утилизировать глюкозу в качестве энергетического субстрата. В то же время, положительные значения КЭ лактата и снижение этого показателя при нагрузке у больных КСХ указывают на низкую активность гликолиза в момент физического напряжения и отражают определённую степень ишемического повреждения миокарда. Значения миокардиальной экстракции глюкозы у больных АСС указывают на неадекватное потребление глюкозы в соответствии с энергетическими потребностями. Отрицательные значения КЭ лактата у больных АСС отражают высокую активность анаэробного гликолиза, возникающую вследствие кислородного голодания миокарда.



**РИС. 3.** Миокардиальная экстракция глюкозы и лактата до и после ТПС у больных АСС и КСХ.

Такими образом, результаты изучения миокардиального метаболизма с использованием ТПС свидетельствуют о нарушении утилизации глюкозы у больных КСХ, которая может быть обусловлена тканевой инсулинорезистентностью.

Изучение миокардиальной продукции МК на основании измерения артериовенозной разницы является дополнительным инструментом подтверждения ишемии миокарда. Полученные результаты артериовенозной разницы МК и его КЭ до и после ТПС у больных КСХ и АСС приведены в таблице 4.

**ТАБЛИЦА 4.** Артериовенозная разница МК до и после искусственной стимуляции сердца у больных КСХ и АСС

Группа больных	Исходный уровень			Уровень после ТПС		
	АК ( $\bar{x} \pm m$ )	ВК ( $\bar{x} \pm m$ )	КЭ (%) ( $\bar{x} \pm m$ )	АК ( $\bar{x} \pm m$ )	ВК ( $\bar{x} \pm m$ )	КЭ (%) ( $\bar{x} \pm m$ )
КСХ (n=8)	2,1±0,2	1,9±0,2	15,7±4,7	2,2±0,4	2,1±0,4	5,6±1,8
АСС (n=7)	3,0±0,2	3,3±0,4	-11,4±3,7*	2,8±0,2	3,4±0,6	-19,6±4,3*

**Примечание:** \* - достоверность различия по сравнению с больными КСХ ( $p < 0,001$ ).  $КЭ = [(АК - ВК) / АК] \cdot 100(\%)$ .

У больных АСС до и после проведения им ТПС отмечался повышенный уровень МК в венозной крови (продукция МК), взятой из коронарного синуса, что подтверждает наличие выраженной ишемии миокарда у этой группы пациентов. Полученные результаты миокардиального метаболизма МК у больных КСХ отличаются по своему характеру от результатов больных АСС. У больных КСХ после выраженной искус-

ственной тахикардии отмечалось снижение продукции МК, при этом у большинства пациентов была зарегистрирована на ЭКГ депрессия сегмента ST > 2 мм.

Полученные результаты ТПС свидетельствуют, что у больных КСХ существует связь между отрицательной экстракцией глюкозы и положительной экстракцией МК, которая может быть объяснена возможной компенсаторной реакцией на сниженную усвояемость глюкозы вследствие уменьшения чувствительности тканей миокарда к инсулину и переход на иной путь энергетического обеспечения кардиомиоцитов в условиях стресса.

### Заключение

Тщательно проведённые исследования по изучению углеводного гомеостаза, с использованием ПГТТ, внутривенного ИТТ с использованием разных биологических сред (кровь, слюна) – миокардиального метаболизма глюкозы при проведении теста прямой стимуляции предсердий доказали, что ТИР у больных КСХ как на уровне периферических тканей, так и миокарда, была более выражена, чем у больных стенокардией с атеросклеротическим стенозом коронарных артерий.

Повышение инсулина в крови и в слюне, по данным ПГТТ, зарегистрировано как у больных АСС, так и КСХ, имело компенсаторный характер и направлено на утилизацию алиментарной гипергликемии в условиях сниженной рецепторной чувствительности тканей к инсулину. Уровень глюкозы после ПГТТ снизился до нормальных значений в обеих группах, но оставался более высоким, чем фоновые показатели, что в сочетании с гиперинсулинемией свидетельствует о нарушении чувствительности ткани к инсулину как у больных АСС, так и у больных КСХ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что слюна является таким же чувствительным биологическим материалом, как и кровь, и может быть использована для определения тканевой инсулинорезистентности.

В настоящее время, по данным литературы, некоторые авторы считают вторично развитую гиперинсулинемию причиной развития генерализованного нарушения сосудистого тонуса, с нарушением коронарной микроциркуляции [13,16]. В то же время, повышение тканевой инсулинорезистентности в основном рассматривают лишь в качестве пускового компенсаторного механизма стимуляции инсулярного аппарата поджелудочной железы. Собственные результаты изучения процесса миокардиального метаболизма глюкозы у больных КСХ позволяют расширить значимость тканевой инсулинорезистентности в патогенезе КСХ. По-видимому, инсулинорезистентность у больных КСХ является причиной не только генерализованной эндотелиальной дисфункции, но и расстройства миокардиального гликолиза вследствие нарушения утилизации глюкозы и МК сердечной мышцей в условиях возрастающей энергетической потребности. Данный раздел работы позволил доказать, что усвоение миокардом глюкозы у больных КСХ действительно имеет место и выражено даже в большей степени, чем у больных классической стенокардией.

**Выводы**

1. Выявлена особенность патогенеза ИБС с ангиографически неизменёнными коронарными артериями: сочетание выраженной тканевой инсулинорезистентности с вторичной гиперинсулинемией.
2. ПГТТ, ИТТ с определением глюкозы в крови и слюне были одинаково информативны в диагностике инсулинорезистентности.
3. Изучение миокардиального метаболизма глюкозы и лактата при проведении теста прямой внутрипредсердной стимуляции у больных КСХ подтвердило наличие ишемии миокарда и выраженное нарушение утилизации им глюкозы.


**ЛИТЕРАТУРА**

1. Алексеева О.П., Долбин И.В., Федоренко А.А. Кардиальный синдром X (особенности патогенеза и лечения). Н. Новгород: Изд-во НГМА. 2007.
2. Вермель А.Е. Кардиальный синдром X. Клин. мед. 2006. № 6. С. 5–9.
3. Kaski J. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation*. 2004. № 109. P. 568–572.
4. Asbury E., Collins P. Cardiac Syndrome X. *Int.J. Clin. Pract.* 2005. № 59 (9). P. 1063–1069.
5. Reaven G. Insulin resistance /compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2003. № 88. P. 2399–2403.
6. Lesniak W., Kolasinska-Kloch W. Do syndromes X, cardiac and metabolic, have any similar characteristics? *Folia Med. Cracov.* 2003. № 44 (1–2). P. 59–69.
7. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Media Medica. 2004. С. 48–100.
8. Kaski J., Aldama G., Cosin-Sales J. Cardiac syndrome X. Diagnosis, pathogenesis and management. *Am.J. Cardiovasc. Drugs.* 2004. № 4 (3). P. 179–194.
9. Saghari M., Assadi M. et al. Frequency and severity of myocardial perfusion abnormalities using Tc-99m MIBI SPECT in cardiac syndrome X. *BMC Nuclear Medicine.* 2006. № 6. P. 1–9.
10. Рустамова Я.К., Алехин М.Н., Сальников Д.В., Сидоренко Б.А., Азизов В.А. Патогенез, клиника и диагностика коронарного синдрома X. // *Кардиология*. 2008. Т. 48. № 11. С. 74–78.
11. Lanza G. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart.* 2007. № 93. P. 159–166.
12. Костин В.И., Трубникова О.А., Долинчик Т.Р. и соавт. Роль нарушений липидного и углеводного обмена в патогенезе кардиологического синдрома X. // *Российский кардиологический журнал*. 2002. № 2. С. 31–35.
13. Monti L., Piatti P. Role of endothelial dysfunction and insulin resistance in angina pectoris and normal coronary angiogram. *Herz.* 2005. № 30. P. 48–54.
14. Cavallo P.P., Pacini G., Giunti S. et al. Microvascular angina (cardiological syndrome X) per se is not associated with hyperinsulinaemia or insulin resistance. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000. № 30. P. 481–486.
15. Sattar N. Insulin resistance and the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular risk: where are we now? *Minerva Endocrinol.* 2005. № 30 (3). P. 121–138.
16. Bugiardini R., Manfredini O., Pizzi C. et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation*. 2004. № 109. P. 2518–2523.
17. Bugiardini R., Borghi A., Biagetti L. et al. Comparison of verapamil versus propranolol therapy in Syndrome X. *Am. J. Cardiol.* 1989. № 63. P. 286–290.
18. Раков А.Л. Роль различных вариантов нарушений углеводного обмена и тканевой инсулинорезистентности в формировании сердечно-сосудистой патологии: Автореф. дисс. докт. мед. наук. Санкт-Петербург. 1993.
19. Соколова Е.Н. Сахарный диабет и атеросклероз. М.: Наука, 1996. 404 с.
20. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Саливалогиа. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2006.