

## ФАКТОРЫ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Кровякова Т.В.\*, Лебедев П.А.

ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет, Кафедра терапии ИПО, Самара

### Резюме

*Изучалось влияние показателей липидного спектра (ЛС) в ходе проведения пробы с жировой нагрузкой (ЖН) на эндотелий — зависимую вазодилатацию у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическим синдромом. Наличие ИБС подтверждалось проведением селективной коронароангиографии (КАГ). По результатам КАГ пациенты были разделены на 2 группы (1 — пациенты без или с монососудистым поражением коронарных артерий (КА) со стенозом  $\leq 50\%$ , 2 — пациенты с поражением 2-х и более сосудов со стенозом  $\geq 50\%$ ). Установлено, что у пациентов 2-й группы достоверно выше были показатели липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) исходно и через 6 часов после ЖН, а индекс атерогенности (ИА) был достоверно выше во 2-й группе после проведения теста с ЖН. Кроме этого, у пациентов обеих групп показатели триглицеридов (ТГ) натощак были выше нормы, а после проведения пробы с ЖН — ТГ увеличивались в 2 раза без достоверных различий по группам. Показатель функции эндотелия (ПФЭ) исходно был ниже нормы в обеих группах, а проба с ЖН приводила к вазоспастической реакции, причем снижение ПФЭ во 2-й группе было достоверно больше, чем в 1-й группе. Предложенный тест оценки эндотелий — зависимой вазодилатации позволяет с высокой достоверностью выделить группы больных с более выраженным коронарсклерозом.*

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия напряжения, метаболический синдром, коронарный атеросклероз, маркеры, ангиография.

Известен ряд факторов, которые отрицательно влияют на функцию эндотелия: стресс, избыточное употребление высококалорийной пищи, ожирение, курение, гиподинамия и другие.

Проведенные в последние годы эпидемиологические и клинические исследования продемонстрировали, что экзогенно — индуцированная постпрандиальная гиперлипемия (ППГ), т. е. гиперлипемия после приема жирной пищи, участвует в развитии и прогрессировании атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [12]. Влияние ППГ особенно неблагоприятно при наличии у пациента проявлений метаболического синдрома (МС). Атерогенность ППГ обусловлена повышенным образованием в верхнем отделе тонкой кишки высокоатерогенных липопротеинов — хиломикрон (ХМ), обогащенных триглицеридами (ТГ), и накоплением в плазме крови продуктов их липолиза — ремнантов (остатков) ХМ. Циркулирующие в крови остатки ХМ, способны проникать в артериальную стенку, стимулируя атерогенез [14]. Большую часть активного времени человек находится в состоянии первых часов после приема пищи, т. е. в состоянии развившейся гиперлипемии (в постпрандиальном состоянии), а не в состоянии натощак [6]. Степень ППГ во многом зависит от количества и качества пищевых продуктов, особенно богатых жирами [11].

Кроме этого, нарушение функции эндотелия в настоящее время занимает одно из ключевых мест в развитии ИБС, прежде всего в патогенезе атеросклероза [2, 7, 8]. Понятие эндотелиальной дисфункции (ЭД) включает в себя его структурные и функцио-

нальные изменения, выражающиеся в неадекватном (увеличенном или сниженном) образовании в эндотелии различных биологически активных веществ [2, 4, 7]. На сегодняшний день концепция ЭД считается одним из универсальных механизмов патогенеза атеросклероза, ИБС, сахарного диабета (СД) и др. ЭД имеет значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов и т. д. [3].

С практической точки зрения важно оценить значение ППГ и ЭД как маркеров ангиографически верифицированного коронарного атеросклероза.

Цель исследования — выявление факторов, определяющих тяжесть коронарного атеросклероза, у больных со стабильной стенокардией напряжения (ССН) и МС.

### Материал и методы

На базе кардиологического отделения Самарской областной больницы им. М.И. Калинина в период с 2008 г. по 2009 г. наблюдались 52 пациента (34 мужчины и 18 женщин) со ССН II-III ФК без признаков застойной сердечной недостаточности в возрасте от 41 до 69 лет (средний возраст —  $55,58 \pm 6,85$  лет). У 34 пациентов в анамнезе диагностирован инфаркт миокарда (ИМ) (65,4% от общего числа пациентов).

У всех обследуемых пациентов был выявлен МС, критериями которого являлись: абдоминальное ожирение, выявляемое в виде увеличения показателя окружности талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, артериальная гипертензия (АГ) II ст. — у 11,5 %, АГ III ст. — у 84,6 %, нарушение толерантности к глюкозе — у 26 %, сахарный диабет типа

2 – у 31% пациентов. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило  $31,30 \pm 0,56$  кг/м<sup>2</sup>. Согласно классификации ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 г.), среди пациентов избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) была выявлена у 31 %, ожирение I ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>) – у 46 %, ожирение II ст. (ИМТ 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>) – у 23%.

Всем пациентам была проведена селективная коронароангиография (КАГ) с многопроекционным контрастированием левой и правой коронарных артерий (КА) для подтверждения наличия ИБС, по результатам которой все больные были разделены на 2 группы по количеству пораженных сосудов (в 1-ю группу вошли 23 пациента с интактными артериями или со стенозом не более, чем одного сосуда (со стенозами  $\leq 50\%$ ), во 2-ю – 29 пациентов со стенозами 2-х и более венечных сосудов (со стенозами  $\geq 50\%$ ).

Критериями исключения из исследования являлись: острый ИМ, нестабильная стенокардия, оперативные вмешательства на сосудах сердца в последние 6 месяцев; тяжелые нарушения ритма и проводимости; тяжелые сопутствующие заболевания в стадии обострения, в т.ч. нарушения функции печени, почек и щитовидной железы; хронический алкоголизм; прием любого холестерин-снижающего препарата в течение последних 2 недель до исследования.

В обеих группах определялись показатели ЛС: общий холестерин (ОХ), ТГ, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) на биохимическом анализаторе ARCHITECT C 8000 (США). Индекс атерогенности рассчитывался по формуле:  $ИА = \{ЛПНП + (ТГ/2,18)\} / ЛПВП$ .

Всем пациентам проводилась стандартная ЖН по модифицированной методике [10], в качестве которой использовали завтрак, содержащий сливочное масло, изготовленное по ГОСТу, из расчета 1 г на 1 кг массы тела обследуемого. Состав жирового завтрака (в среднем  $90,45 \pm 1,99$  г сливочного масла): жиры – 65,6 г, в том числе насыщенные – 45,5 г; углеводы – 1,18 г; ХС – 171,8 мг. Калорийность завтрака – около 676,57 ккал.

Кровь брали натощак (через 12 часов после последнего приема пищи) и через 6 часов после ЖН. В течение 6 ч после ЖН обследуемые лица не принимали пищу.

Реактивность периферических артерий определяли до и через 6 часов после теста с ЖН с помощью пальцевой компьютерной фотоплетизмографии (ФПГ). Данный метод представляет собой регистрацию объемной пульсовой волны с пальца верхней конечности с последующим компьютерным анализом. Показатель функции эндотелия (ПФЭ) оценивали по оригинальной методике [5], заключающейся в оценке динамики относительной амплитуды отраженной волны при регистрации пальцевой ФПГ

на 3-й минуте фазы реактивной гиперемии в ходе пробы с ишемией верхней конечности.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Excel для Windows XP Professional. Достоверность различий средних величин показателей и их изменений оценивалась с использованием критерия t Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

В 1-й группе ОХ составил  $5,12 \pm 0,25$  ммоль/л, ЛПВП –  $1,33 \pm 0,07$  ммоль/л, ЛПНП –  $3,71 \pm 0,22$  ммоль/л, ИА –  $3,77 \pm 0,35$  ммоль/л. Во 2-й группе уровень ЛПНП ( $p < 0,01$ ) достоверно был выше как исходно, так и через 6 ч после ЖН ( $p < 0,001$ ). В ходе пробы с ЖН показатель ЛПНП повышался и в 1-й и во 2-й группе на 45 % и на 42 % соответственно. Исходно уровень ТГ в группах не отличался и составил  $1,96 \pm 0,19$  ммоль/л – в 1-й и  $2,11 \pm 0,13$  ммоль/л – во 2-й группе (табл. 1). Постпрандиальный уровень ТГ превысил в 2 раза исходный (на 85 % – в 1-й группе и на 106 % – во 2-й группе), достоверно различаясь по группам, и составил  $3,62 \pm 0,23$  ммоль/л и  $4,35 \pm 0,18$  соответственно,  $p < 0,05$ .

Исходно ИА во 2-й группе был выше, чем в 1-й группе,  $p < 0,05$ . Через 6 часов после пробы с ЖН показатель ИА во 2-й группе составил  $9,89 \pm 0,53$ , а в 1-й группе –  $6,90 \pm 0,48$ ,  $p < 0,001$ . Показатели ОХ и ЛПВП в ходе пробы с ЖН достоверно не изменялись.

ПФЭ исходно был ниже нормы (нижняя граница – 10%) и составил  $8,08 \pm 1,07$  % в 1-й и  $1,76 \pm 1,26$  % – во 2-й группе ( $p < 0,001$ ), а ЖН приводила к парадоксальной, т. е. вазоспастической, реакции и инверсии ПФЭ. Инверсия ПФЭ через 6 ч после теста с ЖН у пациентов 2-й группы была достоверно больше, чем у пациентов 1-й группы и составила  $13,00 \pm 1,54$  % и  $3,76 \pm 1,53$  % соответственно,  $p < 0,001$  (табл. 1).

В наших предыдущих работах мы исследовали как исходные, так и постпрандиальные показатели ЛС через 3 и 6 часов после пробы с ЖН. Нами установлено, что показатели ЛС через 3 часа после пробы с ЖН достоверно не отличались от исходных показателей и достигали достоверных различий только к 6 часу. Поэтому в данной работе мы исследовали показатели ЛС только через 6 часов после ЖН.

М.Г. Бубнова и соавт. показали, что к признакам нарушенной толерантности липидтранспортной системы (ЛТС) к экзогенным жирам относятся [1]:

- стабильный уровень общего ХС и ХС ЛПНП или повышение этих показателей к 6-му часу;
- высокая концентрация ТГ через 6 часов после теста с ЖН;
- снижение концентрации ЛПВП через 6 часов после теста с ЖН.

В настоящем исследовании мы показали, что больные ИБС как в 1-й, так и во 2-й группе, имели патологический характер реакции атерогенных

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра и ПФЭ в ходе проведения пробы с жировой нагрузкой (n=51)

Исследуемые показатели	Исходные значения, M±m		Через 6 часов после ЖН, M±m	
	1 группа (n=23)	2 группа (n=29)	1 группа (n=23)	2 группа (n=29)
ХС (ммоль/л)	5,12±0,25	5,95±0,27*	5,44±0,25	6,35±0,19#
ТГ (ммоль/л)	1,96±0,19	2,11±0,13	3,62±0,23	4,35±0,18#
ЛПВП (ммоль/л)	1,33±0,07	1,23±0,05	1,08±0,05	0,92±0,04#
ЛПНП (ммоль/л)	3,71±0,22	4,68±0,22**	5,36±0,24	6,66±0,19###
ИА	3,77±0,35	4,80±0,26*	6,90±0,48	9,89±0,53###
ПФЭ	8,08±1,07	1,76±1,26***	- 3,76±1,53	-13,00±1,54###

Примечания: \* – p < 0,05, \*\* – p < 0,01, \*\*\* – p < 0,001 в сравнении с исходным показателем 1-й группы соответственно; # – p < 0,05, ## – p < 0,01, ### – p < 0,001 в сравнении с показателем через 6 часов после ЖН 1-й группы соответственно.

липопротеинов на тест с ЖН. У больных ИБС с более тяжелым поражением КА (2 группа) выявлен наиболее высокий уровень гиперлипемии после ЖН. Выявленное повышение уровня ТГ к 6-му часу, по-видимому, является результатом нескольких процессов: усиления синтеза липопротеинов, богатых ТГ, в энтероцитах и гепатоцитах; неэффективного липопротеинлиполиза этих липопротеинов и нарушенного катаболизма ремнантов ХМ из-за снижения экспрессии апо- В, Е-рецепторов печени [13].

У больных 2-й группы (с более тяжелым коронарным атеросклерозом) были найдены наиболее выраженные нарушения в ЛС после ЖН (ИА – 9,89±0,53, p < 0,001), указывающие на низкую толерантность ЛТС к атерогенному воздействию экзогенным жиром.

Кроме этого, проведенная нами проба на ЭЗВД, по данным ФПГ, показала, что у пациентов и 1-й, и 2-й группы, как до, так и после проведения теста с ЖН, имеются признаки ЭД в виде вазоспастической реакции. Наибольшая выраженность эндотелиальной дисфункции была выявлена у пациентов с более выраженным поражением КА (2 группа). Полученные нами данные в целом соответствуют

имеющимся литературным. Показано, что степень нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации нарастает по мере прогрессирования ИБС [9].

Таким образом, в результате проведенного нами исследования выявлены особенности гиперлипемии после приема пищи, которые ассоциируются со степенью атеросклеротического поражения КА, а также получены данные, свидетельствующие о вазоспастической реакции эндотелия в ответ на тест с ЖН, которая выражена в большей степени у пациентов с более значительным коронароангиосклерозом.

### Выводы

1. У обследованных пациентов выявляются признаки нарушенной толерантности липидтранспортной системы крови к атерогенному воздействию пищевой нагрузки.
2. Выявлена ассоциация высокого уровня постпрандиальной гиперлипемии с выраженностью ангиографических проявлений коронароангиосклероза.
3. Представленный тест оценки эндотелий – зависимой поток -индуцированной вазодилатации позволяет неинвазивно с высокой достоверностью выделить больных с более выраженным коронароангиосклерозом.

### Литература

1. Бубнова М.Г., Перова Н.В., Аронов Д.М. Синдром нарушенной толерантности к пищевым жирам при коронарной болезни сердца // Кардиология. – 2003. – №4. – С.36-42.
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения ССЗ // Междунар. мед. журн. – 2001. – №3. – С. 202-208.
3. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // РМЖ. – 2002. – №10(1). – С. 11-15.
4. Илюхин О.В., Калганова Е.Л., Лопатин Ю.М. Эластичность и реактивность магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2005. – №45 (10). – С. 52-53.
5. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно – сосудистыми заболеваниями: пособие для врачей – Самара: СГАУ, 2004. – 19 с.
6. Перова Н.В., Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Различный путь метаболизма пищевого жира у здоровых и больных коронарной болезнью сердца при нормо- и гиперлипидемии 2а, 2б и 4 типов. Типы ответных реакций липидтранспортной системы на тест с жировой нагрузкой // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Том 3. – №2. – С. 59-66.
7. Полонешкий О.Л. Неинвазивная диагностика коронарного атеросклероза на основе импедансной оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии // Сердце. – 2009. – Том 8. – №4 (48). – С. 221-225.
8. Сидоренко Б.А., Затеишиков Д.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений // Кремлевская медицина. – 1999. – №2. – С. 51-54.
9. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Статины, эндотелий и сердечно – сосудистый риск // Российский медицинский журнал. – 2001. – №9. – С. 9.
10. Талаева Т.В., Третьяк И.В., Радаловская Н.В. Спонтанная и алиментарная гиперхолестеринемия: особенности патогенеза // Ж. АМН Украины. – 1999. – Т.5 – №4. – С. 634-653.
11. Gotto A.M., Patch J., Yamamoto A. Postprandial hyperlipidemia // Am. J. Cardiol. – 1991. Vol. 68. – P. 11-12.
12. Hodis H.N. Triglyceride-rich lipoprotein remnant particles and risk of atherosclerosis // Circulation. -1999.- Vol. 99- P. 2852-2854.

13. Patch J. Influence of lipolysis on chylomicron clearance and cholesterol levels // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 2-6. 14. Zilvermit D.V. Atherogenesis: a postprandial phenomenon // Circulation. – 1979. – Vol. 60. – P. 473-484.

#### Abstract

*The effects of lipid profile (LP) parameters on endothelium-dependent vasodilatation were studied in patients with coronary heart disease (CHD) and metabolic syndrome during the lipid load (LL) test. CHD diagnosis was confirmed by selective coronary angiography (CAG). According to CAG results, all participants were divided into 2 groups: Group 1 – without coronary artery (CA) stenosis, or with one-vessel CA stenosis <50%; and Group 2 – with CA stenosis >50% in 2 or more vessels. In Group 2, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were significantly higher at baseline and 6 hours after the LL test, while atherogenicity index (AI) was significantly higher after the LL test. In addition, for both groups, fasting triglyceride (TG) levels were higher than normal, doubling after the LL test. At baseline, endothelial function (EF) parameters were lower than normal in both groups. The LL test resulted in vasospastic reaction, with a significantly greater EF reduction among Group 2 patients. Therefore, this test of endothelium-dependent vasodilatation provides an opportunity to identify the patients with more advanced coronary atherosclerosis.*

**Key words:** Stable effort angina, metabolic syndrome, coronary syndrome, coronary atherosclerosis, markers, angiography.

Поступила 25/02-2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: t.krovyakova82@bk.ru

[Кровякова Т.В. (\*контактное лицо) – аспирант, Лебедев П.А. – д.м.н., профессор кафедры].

## ЭЛЕКТРОННЫЙ СПРАВОЧНИК ДЛЯ ВРАЧЕЙ «MEDI.RU – ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ»

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения – подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии по препаратам.
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Материалы докладов на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии.
- Актуальная информация о медицинских выставках и конференциях.

*Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно!  
Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.*

**Справочник MEDI.RU доступен:**

- в сети Интернет на сайте [medi.ru](http://medi.ru)
- в виде архива для скачивания с сайта [medi.ru](http://medi.ru)
- на компакт-диске

Для того, чтобы заказать бесплатный компакт-диск или получить ссылку для скачивания архива, зайдите на сайт MEDI.RU или отправьте нам запрос:

по электронной почте – 1@medi.ru  
по почте – 117279, Москва, а/я 170  
по факсу / телефону – (495) 721-80-66

**Чтобы выслать Вам бесплатный справочник, мы должны знать:** ФИО, точный почтовый адрес с индексом, специальность, место работы, должность, рабочий и контактный телефоны, адрес электронной почты.