

РОЛЬ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И СОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ К ВАЗОАКТИВНЫМ ВЕЩЕСТВАМ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Л.В. Попова*, К.Ю. Николаев, А.А. Николаева**, Е.И. Пархоменко***, И.М. Гичева*****

*** ЦКБ СО РАН, Новосибирск**

**** ГУ «НИИ терапии СО РАМН», Новосибирск**

***** Городская муниципальная больница № 19, Новосибирск**

Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) обусловлена, с одной стороны, его высокой распространенностью, с другой – возможностью эффективных лечебно-профилактических мероприятий. Установлено значительное снижение вазодилатационной способности сосудов, определяемой с помощью оценки сосудистой реактивности к вазоактивным веществам с эндотелийзависимым механизмом действия, у больных ИБС с МС по сравнению с таковыми без МС. Доказана необходимость коррекции МС с детского возраста. Приводятся литературные данные о наиболее уязвимом сосудистом бассейне у больных с МС.

Метаболический синдром – это комплекс метаболических нарушений, в основе которого лежит инсулинорезистентность (ИР) и системная гиперинсулинемия. «Х-синдром», «смертельный квартет», «генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь», «синдром инсулинорезистентности» – его различные названия. Актуальность проблемы МС определяется прежде всего его высокой распространенностью: 22% взрослого населения мира, 25–35% населения западных стран, в возрасте старше 60 лет доля лиц с МС – более 40% [1, 10]. В 90% случаев артериальная гипертензия (АГ) сопряжена с различными компонентами МС. Выделение МС имеет большое клиническое значение: с одной стороны, это состояние является обратимым, и при правильном подходе можно добиться исчезновения или значительного уменьшения выраженности всех его симптомов, с другой стороны, оно может стать первым звеном в цепи сердечно-сосудистого континуума, завершающегося грозными осложнениями.

В настоящее время практически не оспаривается связь МС с наличием дисфункции эндотелия (ДЭ), которая может частично оцениваться с помощью определения сосудистой реактивности (СР) к вазоактивным веществам (ВAB) с эндотелийзависимым механизмом действия [13]. Сосудистой реактивностью к ВAB называют способность сосуда изменять сопротивление кровотоку в ответ на гуморальный

стимул [11]. Известно, что СР к ВAB и функция эндотелия сосудов связаны между собой, что объясняется эндотелийзависимым механизмом действия многих ВAB (ацетилхолин, гистамин, брадикинин, аденозин и др.) [14]. Это позволяет считать ее изучение у больных с МС чрезвычайно актуальной задачей, решение которой поможет ранней диагностике сосудистых нарушений и своевременному назначению лечебно-профилактических мероприятий, тем более что при изучении отдаленного прогноза у больных инфарктом миокарда (ИМ), выписанных из стационара с различными гормональными нарушениями, самый неблагоприятный прогноз отмечался у больных, выписанных с гиперинсулинемией, в этой же группе отмечался выраженный сосудистый дисбаланс [4].

Цель исследования – оценить роль МС в прогрессировании атеросклероза и его осложнений, используя метод исследования СР к ВAB с эндотелийзависимым механизмом действия. Задачи: 1. Изучить особенности сосудистого дисбаланса с помощью оценки СР к ВAB ацетилхолину и гистамину при ИБС у больных с МС и без него. 2. Обосновать возможности профилактики развития МС и его осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В МУЗ Горбольнице № 19 г. Новосибирска обследовано 52 последовательных пациента: 23 женщины и 29 мужчин, средний возраст –

59,1±1,1 года. У всех больных диагностирована ИБС, из них у 39 (75%) больных была диагностирована стабильная стенокардия I–III функциональных классов; 23 пациента (44,2%) имели постинфарктный кардиосклероз; кроме того, у 4 (7,7%) было выявлено атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей с синдромом перемежающейся хромоты; у 9 пациентов с помощью ультразвукового исследования обнаружено атеросклеротическое поражение магистральных сосудов. У 13 (25%) больных был диагностирован МС на основании критериев Европейского общества кардиологов (2003) [3].

Помимо сбора анамнеза и общеклинического обследования, эхокардиографии, ультразвукового исследования сосудов, нагрузочных ЭКГ-тестов, определения липидного спектра всем больным измеряли показатели роста, веса и окружности талии. Кроме этого, всем пациентам проводилось исследование периферической СР к ВАВ гистамину и ацетилхолину методом лазерной доплеровской флоуметрии, показатели СР выражались в условных единицах, отражающих степень изменения местного кровотока под влиянием ВАВ [7]. Все пациенты прошли через этический комитет больницы № 19 и дали согласие на обследование.

Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с помощью статистической программы SPSS 11.5. Количественные показатели были тестированы с помощью критерия нормальности Колмогорова-Смирнова, прошли визуальную проверку с помощью гистограммы. Сравнение средних проводили при помощи t-теста. Для стандартизованного изучения ассоциаций между показателями применяли парциальный корреляционный анализ. Для сопоставления непараметрических показателей использовали критерий χ^2 . Показателем статистической достоверности считали уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе обсуждения всех больных мы разделили на 2 группы: I – пациенты без МС (39 чел.), II – с установленным МС (13 чел.). Между группами не получено достоверных различий по показателям пола, возраста, частоте курения и величинам систолического АД. Группы не различались достоверно по частоте ИБС (I гр. – 61,5%, II гр. – 76,9%, $p = 0,313$).

Пациенты имели различия по показателям массы тела (окружность талии была больше при МС ($97,0 \pm 1,5$ и $108,5 \pm 2,8$ см соответственно; $p = 0,001$), диастолического АД, липидным показателям и имели высокодостоверные различия по показателям СР к обоим ВАВ вазодилатирующего действия (табл.).

Для исключения влияния лекарственной терапии мы провели парциальный корреляционный анализ. Обнаружено, что обратные ассоциации изменения СР с наличием МС не зависят от принимаемых больными различных групп лекарственных препаратов ($r = -0,35$; $p = 0,02$ и $r = -0,44$; $p = 0,003$).

Таким образом, в нашем исследовании получено, что характерным для больных с атеросклерозом при наличии МС липидным нарушениям: повышению общего холестерина (ОХС) и снижению холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), повышению содержания триглицеридов (ТГ), повышению АД – соответствует высокодостоверное снижение СР к вазодилаторам с эндотелийзависимым механизмом действия, что, очевидно, является проявлением существенных нарушений в функции эндотелия. Механизм обусловлен, вероятно, дефицитом оксида азота, возникающего в результате воздействия избытка свободных радикалов на эндотелиальные клетки. В настоящее время происхождение ДЭ при МС объясняется по-разному: с одной стороны, ДЭ явля-

Клинические показатели у пациентов с отсутствием и наличием МС

Показатели	Больные без МС	Больные с МС	$M \pm \delta$
ОХС, ммоль/л	5,98±0,21	7,2±0,49	0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	3,94±0,36	5,55±0,51	0,049
ХС ЛВП, ммоль/л	1,38±0,05	0,89±0,07	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,64±0,36	2,45±0,26	0,204
АД диастолическое, мм рт. ст.	93,8±2,0	103,2±3,3	0,021
СР, усл. ед.			
к гистамину	41,8±4,7	9,0±15,7	0,009
к ацетилхолину	58,9±3,2	27,9±12,5	0,001

ется результатом инсулинорезистентности и ее последствий (гипергликемии, АГ, дислипидемии и др.), под воздействием инсулина происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных веществ – эндотелина, тромбксана A_2 и снижение таких мощных вазодилаторов, как простаглицлин и оксид азота. С другой стороны, ДЭ может быть причиной развития инсулинорезистентности, так как для соединения с рецепторами инсулин должен войти в межклеточное пространство через эндотелий и при его дефекте нарушается трансэндотелиальный транспорт инсулина. Возможно, работают оба механизма. Неоспоримым является факт, что ДЭ – первое звено в развитии атеросклероза, связанного с ИР [9].

Так как основные симптомы МС при их своевременной коррекции обратимы, возникает вопрос, когда же можно ожидать развитие ИР и основных компонентов МС? В нашей предыдущей работе при обследовании 111 детей от 100 пробандов-отцов, которые перенесли Q-положительный ОИМ в возрасте до 50 лет (из них 36–38% имели все основные признаки МС), мы показали, что атерогенные дислипидемии (ДЛП) встречаются у мальчиков уже в десятилетнем возрасте (27–47% в зависимости от типа ДЛП), у девочек с 15-летнего возраста (10–20%), причем в возрастной группе 20–29 лет их количество наибольшее.

Содержание инсулина было наибольшим у детей, имеющих синдром вегето-сосудистой дистонии (ВСД), особенно отчетливо это прослеживалось в группе детей мужского пола: $81 \pm 7,0$ пмоль/л (без ВСД) и $139 \pm 3,4$ пмоль/л (с ВСД). В этой же группе имело место снижение СР к гистамину, а в 10% парадоксальные реакции на гистамин как маркер развития АГ. Полученные данные даже позволили нам расценить синдром ВСД у этих детей с отягощенной наследственностью как фактор риска ССЗ. На основании полученных данных была предложена схема атерогенеза в семьях с положительным анамнезом по ИБС: стрессовая реакция приводит к повышению кортизола и инсулина, что, вероятно, лежит в основе развития ВСД-синдрома, который в свою очередь часто приводит к развитию АГ. Гиперинсулинемия способствует появлению атерогенных ДЛП, ДЭ и пролиферации мышечного слоя артерий [6].

По данным другого нашего исследования, среди 500 школьников методом сплошного открытого обследования были выделены группы высокого риска развития ССЗ среди здоровых детей с положительным анамнезом по ИБС и

АГ. Это наличие ВСД-синдрома, измененная сосудистая реактивность, высокое психоэмоциональное напряжение и изменения в миокарде при проведении компьютерной ЭКГ. Из этого следует, что дети среднего школьного и подросткового возраста, особенно с отягощенной наследственностью, уже имеют компоненты МС и требуют проведения активных лечебно-профилактических мероприятий для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Вероятно, именно в этой группе следует ждать и наибольшего эффекта от таких мероприятий [6].

В настоящей работе анализируется группа взрослых пациентов, уже имеющих проявления атеросклероза, однако без признаков отчетливого прогрессирования заболевания. У пациентов с МС, имеющих симптомокомплекс: абдоминальное ожирение, дислипидемия, АГ, СР к гистамину снижена более чем в 4 раза, а к ацетилхолину в 2 раза, чем у пациентов без признаков МС. В предыдущих наших работах было показано, что изменения СР продолжают нарастать как по мере нарастания тяжести ГБ, так и по мере прогрессирования ИБС, при дестабилизации стенокардии и особенно при развитии инфаркта миокарда [5, 12]. А при анализе трехлетней летальности у пациентов с ИМ, выписанных из стационара с различными гормональными нарушениями, наиболее неблагоприятный прогноз имели пациенты с гиперинсулинемией, сохраняющейся к концу госпитализации. В этой группе наибольшая общая и сердечно-сосудистая смертность [4].

Обсуждая проблему МС, хотелось бы получить данные о том, какие сосудистые бассейны наиболее уязвимы в этой группе больных. В связи с этим мы обратили внимание на работу [8], в которой дается подробная характеристика групп хирургических больных, подвергшихся различным хирургическим вмешательствам. В одной из групп больных (98 чел.) с высоким риском развития мозговых инсультов при асимптомном течении атеросклероза сонных артерий при среднем возрасте 56,4 года имелись все признаки МС: АГ – в 85%, липидные нарушения – в 100% (при этом гипертриглицеридемия составила 85%), избыточная масса тела в 82,5%, сахарный диабет типа 2 в 11%; им проведено изолированное оперативное вмешательство на каротидных артериях – каротидная эндартерэктомия. При этом, несмотря на то, что средние цифры АД в этой группе не превышают таковые в группах других больных, а средний стаж АГ менее, чем в других группах (8,7 лет), в этой группе значительно выше про-

цент гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) – 85%, (в др. группах 9,7–26,5%), значительно выше процент нарушений ритма – 24%. Поводом для оперативного вмешательства был стеноз внутренней сонной артерии, который превышал 60% в 78% случаев (почти в 50% случаев стеноз был более 75%), причем в 85% это были гетерогенные бляшки, в том числе в 29% с признаками распада [2, 8]. На основании данных этой работы, у больных с МС наиболее высок риск атеросклеротического поражения каротидных артерий, эта группа больных имеет очень высокий риск развития мозговых инсультов (учитывая как степень стеноза каротидных артерий, так и выраженность ГЛЖ и частоту аритмий).

Кардиологи и терапевты, очевидно, должны заниматься профилактическими мероприятиями с пациентами начиная с подросткового возраста, когда МС только формируется и его легче скорректировать. Только применение профилактических программ с детства в группах высокого риска может предупредить раннее развитие атеросклероза и его осложнений, таких как ИМ и мозговые инсульты.

ВЫВОДЫ

1. У больных с различными клиническими проявлениями атеросклероза на фоне МС имеется достоверно более выраженное снижение СР к ВАВ с эндотелийзависимым механизмом действия – гистамину и ацетилхолину.
2. Наличие признаков МС требует возможно более ранней диагностики и комплексной коррекции метаболических и сосудистых нарушений, в том числе уже в детском и юношеском возрасте. Особое внимание следует уделить диагностике атеросклероза сонных артерий в связи с высоким риском их атеросклеротического поражения.
3. Метод определения периферической СР следует проводить у всех пациентов с наличием МС для оценки выраженности эндотелиальных нарушений и назначения адекватной терапии и реализации контроля за эффективностью лечения на поликлиническом уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. // Рус. мед. журнал. 2001. № 2.
2. Виноградова Т.Е., Ковалева Т.В., Чернявский А.М. // Труды 5-й научно-практической конференции врачей «Новые методы диагностики и лечения больных в многопрофильной клинической больнице СО РАН». Новосибирск, 2003. С. 35–38.
3. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2004. № 4.
4. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Отева Э.А. и др. Анализ особенностей течения острого инфаркта миокарда у мужчин работоспособного возраста в условиях Академгородка за три года наблюдения и подходы к профилактике и прогнозу. Депон. В Гос. Медицинскую библиотеку 15.04.98. № 5843.
5. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Николаева Е.И. и др. // Тер. архив. 1998. № 12. С. 13–15.
6. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Гичева И.М. и др. // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2004. № 3 (2). С. 114–119.
7. Николаева А.А., Пархоменко Е.И., Лифшиц Г.И. и др. // Омский научный вестник. Прил. к Вып. 30. март, 2005. С. 200–203.
8. Чернявский А.М., Ковалева Т.В., Аверко Н.Н. и др. Кардиологические аспекты хирургического лечения сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и каротидных артерий при асимптомном течении атеросклероза сонных артерий: Препринт. Новосибирск, 2005. С. 1–15.
9. Шестакова М.В. //Русский медицинский журнал. 2001. № 2. С. 35–38.
10. Шилов А.М., Чубаров М.В., Мельник М.В. и др. //Рус. мед. журнал. 2003. Т. 11. № 21.
11. Штеренталь И.Ш., Золотова В.Ф., Мержиевская В.М. и др. Периферические механизмы артериального давления // Новосибирск: Наука, 1988. 176 с.
12. Штеренталь И.Ш., Мержиевская В.М., Николаев К.Ю. и др. // Кардиология. 1989. Т. 29. № 11. С. 87–91.
13. Chang K.S., Zhong M.Z., Davis R.F. // Hypertension. 1996. V. 27. № 2. P. 228–234.
14. Lusher T.F. // Arzneimittel-Forschung. 1994. V. 44. № 3. P. 418–419.