

*Н.П. Митьковская,¹ И.В. Патеюк,¹ Т.В. Статкевич,¹ Л.В. Картун,¹
Е.И. Ходосовская,¹ В.И. Терехов,² Э.И. Шкробнева,³ Ю.В. Панкратова¹*

**БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА У ЖЕНЩИН
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ЭНДОТЕЛИЯ,
СЕКРЕТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹

УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко»²

УЗ «9-я городская клиническая больница»³

Статья содержит анализ результатов комплексного клинико-инструментального обследования состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с безболевым ишемией миокарда и метаболическим синдромом. Проведено исследование функционального состояния эндотелия, включавшее определение сывороточной концентрации эндотелина-1 и оксида азота. Выявлено, что неблагоприятные изменения перфузии миокарда у женщин с сочетанием безболевого ишемии миокарда и метаболического синдрома

происходят на фоне более значимого (в сравнении с пациентами без метаболического синдрома) дисбаланса показателей эндотелиальной функции и эндокринной дисфункции жировой ткани.

Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, метаболический синдром, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), эндотелин-1, оксид азота, лептин, адипонектин.

N. P. Mitkovskaya, I. V. Pateyuk, T. V. Statkevich, L. V. Kartun, E. I. Chodosovskaja, V. I. Terechov, E. I. Skrebneva, Yu. V. Pankratova

SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME: FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM AND ENDOTHELIUM, SECRETORY ACTIVITY ADIPOSE TISSUE

This article is devoted to analysis of results of complex examination of cardiovascular system in women with silent myocardial ischemia and metabolic syndrome. Research of the functional state of the endothelium, including determination of concentration endothelin-1 and nitrogen oxide is carried out. It is revealed that adverse changes of myocardial perfusion in patients with silent myocardial ischemia and metabolic syndrome are taking place on the background of more significant (in comparison with patients without metabolic syndrome) imbalance of indicators of endothelial function, endocrine dysfunction adipose tissue.

Key words: silent myocardial ischemia, metabolic syndrome, single-photon emission computed tomography (SPECT), endothelin-1, nitric oxide, leptin, adiponectin.

Представление ишемической болезни сердца (ИБС) как «мужского» заболевания и гормональная неоднородность женской популяции привели к формированию мужской выборки в большинстве клинических исследований – количество женщин, участвовавших в этих исследованиях, составляет менее 30%, в связи с этим возникает вопрос о корректности использования информации, полученной на основании клинических испытаний, в женской популяции. Изученность факторов риска значительно выше у мужчин: в 2003г. из 272 обзоров только 32 касались женщин. Согласно литературным данным, факторы риска имеют различную значимость для мужчин и женщин [1, 2, 11, 22, 23]. Избыточная масса тела – распространенный фактор риска, который является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [1, 5, 13, 17, 19]. Согласно результатам Фремингемского исследования, масса тела у женщин имела достоверную связь с уровнем сердечно-сосудистой смертности. В исследовании The Nurses Health Study (116 000 женщин, 14 лет наблюдения) у медицинских сестер в Англии, не имевших на момент включения сердечно-сосудистых заболеваний выявлена взаимосвязь между значением индекса массы тела (ИМТ) и ИБС: коронарный риск в 3-4 раза выше при ИМТ более 29 по сравнению с ИМТ менее 21 [29]. Ожирение тесно связано с другими факторами риска: сахарным диабетом, артериальной гипертензией [24]. Во Фремингемском исследовании сочетание двух и более факторов риска встречается у женщин чаще (82%), чем у мужчин (56,1%); только 18% женщин с ожирением не имели других факторов риска [26]. Значение имеет тип распределения жировой клетчатки в теле: андройдный (мужской) тип ожирения – фактор риска ИБС, не зависящий от возраста. Соотношение размеров талии и бедер 0,76 и более, а так же окружность талии (ОТ) 76,2 см и больше повышают риск развития ИБС в два раза [20, 21]. Перераспределение жировой ткани у женщин связано с повышением уровня андрогенов, что ведет к активации липопротеинлипазы жировой ткани преимущественно абдоминальной об-

ласти из-за увеличения чувствительности адипоцитов к тестостерону [11]. В настоящее время считается, что одним из ключевых моментов в развитии и прогрессировании метаболического синдрома (МС) является абдоминальный тип ожирения. Висцеральная жировая ткань характеризуется морфологическими и функциональными особенностями и обладает эндокринной функцией. Нарушения гормональной функции жировой ткани играют важную роль в развитии инсулинорезистентности и связанного с ней МС. Продукция лептина клетками жировой ткани находится под гормональным контролем: важную роль играют половые стероиды, что может объяснить четкую половую разницу его сыровоточного уровня – у мужчин 1,2-9,5 нг/мл; у женщин 4,1-25 нг/мл [6, 10, 11]. Под воздействием лептина происходит активация симпатoadреналовой системы, что вызывает рост частоты сердечных сокращений и задержку жидкости, приводит к увеличению сердечного выброса, артериального давления и развитию артериальной гипертензии (АГ) – патологических проявлений МС, которые имеют непосредственную связь с широким спектром гормонального воздействия лептина [5, 14, 20]. Адипонектин в отличие от лептина выполняет протективную роль, потенцируя влияние инсулина на эндотелиальную функцию, тонус сосудистой стенки, агрегацию тромбоцитов. Низкий уровень адипонектина рассматривается как индикатор высокого риска развития клинико-лабораторных проявлений МС и ИБС [12, 16]. В ряде работ установлена взаимосвязь между ожирением и наличием и выраженностью нарушений функционального состояния эндотелия. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – важное звено в сложном патогенетическом механизме развития атеросклероза, подразумевающее снижение способности эндотелиальных клеток выделять релаксирующие факторы при сохранении или увеличении уровня продукции сосудосуживающих факторов. ЭД и инсулинорезистентность являются тесно ассоциированными состояниями и формируют порочный круг, приводящий к метаболической и кардиоваскулярной

патологии. Причинно-следственные связи этих процессов до настоящего времени изучены не до конца, однако значительная роль ЭД в порочном круге формирования метаболического синдрома, развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений бесспорна. ЭД характеризуется дисбалансом между сосудорасширяющими и сосудосуживающими медиаторам [6]. Один из основных факторов регуляции сосудистого тонуса – эндотелин (ЭТ) – в физиологических концентрациях действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Оксид азота (NO) отвечает за вазодилаторный эффект релаксирующего фактора, выделяемого эндотелием. Вазодилаторное действие NO направлено против вазоконстрикторного эффекта эндотелинов [6, 7].

Тесная взаимосвязь гормонального статуса и состояния сердечно-сосудистой системы, влияние половых гормонов и биологически активных веществ, продуцируемых жировой тканью на функции центральной нервной системы, в том числе на синтез и модуляцию нейротрансмиттеров и нейропептидов, регулирующих формирование ноцицептивной чувствительности (что является возможной причиной склонности пациентов с МС к атипичным, в том числе безболевым, формам ИБС) обосновывают высокий риск развития и тяжесть течения кардиоваскулярных заболеваний у лиц с метаболическим синдромом.

Цель исследования – изучить особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы, секреторной активности жировой ткани и эндотелиальной функции у женщин с безболевым ишемией миокарда и метаболическим синдромом.

Материалы и методы. В исследование были включены 45 женщин, у которых по данным суточного мониторирования ЭКГ выявлены эпизоды диагностически значимой депрессии сегмента ST. Основную группу (ББИМ+МС) составили 25 женщин, у которых установлен метаболический синдром (МС), группу сравнения (ББИМ) – 20 пациентов, у которых МС не обнаружен. Значение QT у пациентов основной группы составило 90 (81;100) мс, в группе сравнения – 74 (68;79) мс, что достоверно различалось при $p < 0,05$. Для выявления МС были применены критерии, предложенные Международной Диабетической Федерацией (2005г.) [27]. Достоверных различий между группами по возрастному составу, наличию сопутствующей патологии и распространенности других факторов риска развития ИБС, проводимой медикаментозной терапии и её длительности не отмечено.

Женщинам проводились клинические и лабораторно-инструментальные исследования. Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось на комплексе «Союз» (ООО «ДМС Передовые Технологии», Россия) по стандартной методике. Все пациенты вели дневник, в котором фиксировали самочувствие, жалобы,

физические нагрузки, прием лекарственных средств, время сна и бодрствования. В качестве ишемических расценивались эпизоды горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST, амплитудой 1 мм и более, длительностью не менее 0,08 сек. от точки j, продолжительностью 1 мин. и более, с интервалом между эпизодами не менее 1 мин. Эпизоды ишемической депрессии сегмента ST расценивались как безболевые при отсутствии субъективных ощущений согласно дневнику пациента [3, 18, 25]. С целью изучения состояния вегетативной нервной системы (ВНС) проводилась оценка variability сердечного ритма (BCP). Из временных показателей учитывались: SDNN (мс) – стандартное отклонение всех анализируемых RR-интервалов; SDANN-I (мс) – стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений интервалов RR, на которое поделен период наблюдения; RMSSD (мс) – квадратный корень суммы разности величин последовательных RR интервалов. Выбранные показатели предложены рабочей группой Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества электрофизиологии для стандартизации физиологических и клинических исследований [3, 8]. В качестве радиофармпрепарата (РФП) при выполнении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда использовался ^{99m}Tc -метоксиизобутил изонитрила. Исследование проводилось по двухдневному протоколу в последовательности: проба в покое (REST) – исследование в сочетании со стресс-тестом (STRESS). В качестве нагрузочного теста использовалась фармакологическая проба с внутривенным введением в течение 4 минут раствора дипиридамола в дозе 0,142 мг/кг/мин [14, 30].

Методом иммуноферментного анализа определяли сывороточную концентрацию лептина, адипонектина, маркёров эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1 (ЭТ) и оксида азота (NO).

Результаты и обсуждение. Согласно результатам суточного мониторирования ЭКГ ишемия миокарда носила более выраженный характер у пациенток с МС: средние значения количества эпизодов ($6,9 \pm 2,2$) и суммарной длительности ишемии ($3295,1 \pm 822,1$ секунд) за сутки у женщин основной группы выше аналогичных показателей в группе сравнения ($5,1 \pm 1,1$ эпизодов; $2650,8 \pm 256,8$ секунд; $p < 0,05$) и сопровождалась нарушениями вегетативной регуляции: показатели SDNN (100 (90; 160) мс) и SDANN-I (106 (84; 140) мс), отражающие симпатическую активность, достоверно ниже соответствующих значений в группе лиц без ожирения (140 (100;180) мс; 120 (102;158) мс). Показатель, отражающий парасимпатическую активность (RMSSD), был в пределах нормальных значений и составил в основной группе 34 (14;48) мс, в группе сравнения 36 (18;44) мс.

У женщин с МС по результатам ОФЭКТ величина дефекта перфузии (ВДП) в регионе кровоснабжения правой коронарной артерии (ВДП_{РКА} $30,6 \pm 5,4\%$) и суммарное значение ВДП ($21,6 \pm 3,7\%$) были больше,

проведение нагрузочной фармакологической пробы чаще (84% женщин) провоцировало ухудшение перфузии миокарда по сравнению с аналогичными показателями у пациенток без МС (соответствующие показатели: $ВДП_{RCA} 15,4 \pm 3,6\%$, $ВДП_{СУММАРНОЕ\ ЗНАЧЕНИЕ} 9,5 \pm 2,1\%$, 30% (6) женщин). Введение дипиридамола женщинам основной группы провоцировало достоверный рост суммарного значения $ВДП$ по сравнению с показателем при исследовании в покое ($21,6 \pm 3,7\%$, $38,7 \pm 9,5\%$, $p < 0,05$).

При определении функционального состояния эндотелия, включавшем определение сывороточной концентрации ЭТ и NO, выявлено, что среднегрупповые значения ЭТ и показатели отношения NO/ЭТ в группе пациенток с МС больше аналогичных показателей в группе сравнения (таблица).

Таблица. Показатели функционального состояния эндотелия в исследуемых группах

Показатель, Ме (25-75%)	ББИМ+МС, n=25	ББИМ, n=20
Эндотелин-1, нг/мл	0,52 (0,42; 0,68) *	0,3 (0,17; 0,5)
Оксид азота, мкмоль/л	11,4 (5; 32,8)	13,3 (11,2; 55,2)
NO/ЭТ	21,9 (11,8; 48,2) *	44,3 (65,8; 110,4)

Примечание – * – достоверность различия показателей при сравнении с группой без МС при $p < 0,05$.

Секреторная активность жировой ткани у пациенток основной группы (ББИМ+МС) характеризовалась значением сывороточной концентрации лептина ($21,7 \pm 5,3$ нг/мл) большим по сравнению со значением показателя в группе пациентов без метаболического синдрома ($12,4 \pm 2,9$ нг/мл, $p < 0,05$). Средний уровень адипонектина у женщин с метаболическим синдромом ($10,5 \pm 2,3$ мкг/мл) был ниже, чем в группе сравнения ($25,3 \pm 4,4$ мкг/мл, $p < 0,05$). Таким образом, характерная для пациентов с МС гиперлептинемия может рассматриваться как дополнительный фактор риска неблагоприятного прогноза, учитывая кардиоваскулярный спектр гормонального воздействия лептина, его активирующее действие на симпатический отдел вегетативной нервной системой. В качестве дополнительного неблагоприятного фактора, обусловленного нарушением секреторной активности жировой ткани при МС, можно рассматривать более низкие значения адипонектинемии в группе пациентов без МС, закономерно снижающие протективные эффекты рассматриваемого гормона в указанной группе пациентов. О сказанном выше могут свидетельствовать также результаты корреляционного анализа. Установлена умеренной силы прямая взаимосвязь показателя сывороточного содержания лептина с суммарным значением величины дефекта перфузии после нагрузки ($r = 0,47$, $p < 0,05$) и уровнем эндотелина-1 ($r = 0,49$, $p < 0,05$), обратная взаимосвязь – с показателями ВСР, отражающими симпатическую активность SDNN ($r = -0,36$, $p < 0,05$) и SDANN-I ($r = -0,37$, $p < 0,05$). Кроме

того, отмечена корреляция между концентрацией адипонектина и суммарной длительностью ишемии ($r = -0,71$, $p < 0,05$) и показателем отношения NO/ЭТ ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, эндокринная дисфункция жировой ткани (выявлено увеличение содержания лептина, снижение сывороточной концентрации адипонектина) у женщин с безболевым ишемией миокарда и метаболическим синдромом способствует развитию и прогрессированию нарушений эндотелиальной функции с увеличением влияний вазопрессорных механизмов (увеличение сывороточного содержания ЭТ; снижение отношения NO/ЭТ).

Реализация эффектов адипокинов и эндотелиальная дисфункция определяют функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с метаболическим синдромом – выраженные нарушения перфузии миокарда (по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) и усугубление ишемии миокарда с нарушением вегетативной регуляции в виде повышения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (по данным суточного мониторирования ЭКГ) в сравнении с пациентками без неблагоприятной кластеризации факторов риска.

Литература

- Болдуева, С.А. Ишемическая болезнь сердца у женщин: только ли возрастные различия с мужчинами / С.А. Болдуева, Н.С. Третьякова // Проблемы женского здоровья. – 2006. – № 1. – С. 64–77.
- Изможерова, Н.В. Оценка факторов риска атеросклероза у женщин с ишемической болезнью сердца, развившейся до шестидесяти пяти лет / Н.В. Изможерова А.А. Попов // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 61–65.
- Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – М.: Медпрактика-М, 2008. – 456 с.
- Митьковская, Н.П., Патеюк И. В. Безболевого ишемия миокарда: патофизиологические особенности, прогностическое значение // Медицинский журнал. - 2007. - №4. С. 12-15.
- Митьковская, Н.П. Сердце и метаболический риск / Н.П. Митьковская, Е.А. Григоренко, Л.И. Данилова. – Минск: Беларус. наука, 2008. – 277с.
- Омельяненко, М.Г. Эндотелиальная дисфункция и ишемическая болезнь сердца у женщин молодого и среднего возраста / М.Г. Омельяненко. – Иваново, М., 2008. – 112 С.
- Романенко, Т.С. Прогностическая роль эндотелиальной дисфункции при кардиоваскулярной патологии / Т.С. Романенко, М.Г. Омельяненко, А.В. Концевая // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 5. – С. 21-24.
- Рябыкина, Г.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 224 С.
- Сметник, В.П. Менопаузальный метаболический синдром / В.П. Сметник, И.Г. Шестакова // РМЖ. – 2001. – № 2. – С. 56–60.
- Сметник, В.П. Метаболические влияния эстрогенов и их дефицита // В кн.: Руководство по климактерию / В.П. Сметник; под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. – М.: МИА, 2001. – С. 406–440.
- Сметник, В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М: Медицинская информационное агентство, 2005. – 632 С.
- Шварц, В.В. Адипонектин: патофизиологические аспекты / В.В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С. 34-38.
- Adams, J.N. Women get myocardial infarction: ageism rather than

☆ Оригинальные научные публикации **Лечебно-профилактические вопросы**

sexism / J.N. Adams, M. Jamiason, J.M Rawles // Br. Heart J. – 1995. – Vol. 73. – P. 87–91.

14. *Adenosine* myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management / D.S. Berman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 1125–1133.

15. *Admission* plasma leptin level strongly correlates with the success of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction / B. Amasyali [et al.] // Angiology. – 2006. – Vol. 57. – P. 671-680.

16. *Association* between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes / R. Wolk [et al.] // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. – P. 292-298.

17. *Austin*, M.A. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease / M.A. Austin // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83 – P. 13–16.

18. *Cohn*, P. F., Fox K. M., Daly C. Silent myocardial ischemia // Circulation. – 2003. – Vol. 108. - P. 12

19. *Intraabdominal* adipose tissue, physical activity and cardiovascular risk in pre- and postmenopausal women / G.R. Hunter [et al.] // Int. J. Obes. – 1996. – Vol. 20. – P. 860–865.

20. *Relation* of Increased Leptin Concentrations to History of Myocardial Infarction and Stroke in the United States Population / J. Sierra-Johnson [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2007. – Vol. 100. – P. 234 -239.

21. *Rexrode*, K.M. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women / K.M. Rexrode, V.J. Carey, C.H. Hennekens // JAMA. – 1998. – Vol. 280 № 21. – P. 1843–1848.

22. *Stangl*, V., Baumann G., Stangl K. Coronary atherogenic risk factors // European Heart Journal. - 2012. - Vol.23. - P. 1738-1752.

23. *Steingart*, R.M. Sex differences in the management of coronary artery disease / R.M. Steingart, M. Packer, P. Hamm // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 226–230.

24. *Boon*, D., Piek J. J., Montfrans G. A. Silent ischaemia and hypertension // J. Hypertens. – 2010. Vol. 18. – P. 1355-1364.

25. *Cohn*, P. F., Fox K. M., Daly C. Silent myocardial ischemia // Circulation. – 2003. – Vol. 108. - P. 1263-1277.

26. *Obesity* as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study / H.B. Hubert [et al.] // Circulation. – 1983. – Vol. 67. – P. 968–977.

27. *The Metabolic Syndrome: A Global Public Health Problem and A New Definition* / P. Zimmet [et al.] // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2005. – Vol. 12, № 6. – P. 295-300.

28. *Uen*, S, Un I, Fimmers R, Vetter H, Mengden T. Myocardial ischemia during everyday life in patients with arterial hypertension: prevalence, risk factors, triggering mechanism and circadian variability // Blood Press Monit. – 2006. – Vol. 11. P. 173-182.

29. *Willett*, A. Weight, weight change and coronary artery disease in women / A. Willett, J.E. Manson, M.J. Stampfer // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 461–465.

30. *Writing Group on Perfusion Imaging in Women*. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease—the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women / I.N. Mieres [et al.] // J. Nucl. Cardiol. – 2003. – Vol. 10. – P. 95–101.

Поступила 2.08.2012 г.