© Коллектив авторов, 2014

Метаболический синдром и ишемическая болезнь сердца

С.В. ГУРГЕНЯН[1], С.Х. ВАТИНЯН[1], П.А. ЗЕЛВЕЯН[2]

[1]НИИ кардиологии им. Л. Оганесяна, Ереван, Армения; [2]Национальный институт здравоохранения Армении

Metabolic syndrome and coronary heart disease

S.V. GURGENYAN[1], S.Kh. VATINYAN[1], P.A. ZELVEIAN[2]

[1]L. Oganesyan Research Institute of Cardiology, Yerevan, Armenia; [2]National Institute of Health of Armenia

Аннотация

В обзоре литературе представлены современные взгляды на проблему микро- и макрососудистых нарушений при метаболическом синдроме, для которого характерно развитие «немой» ишемии миокарда, выявляемой только при физической нагрузке и радионуклидной сцинтиграфии миокарда.

Ключевые слова: микро- и макрососудистые нарушения, дисфункция эндотелия, «немая» ишемия миокарда.

The literature review presents current views on micro- and macrovascular disorders in metabolic syndrome characterized by silent myocardial ischemia detectable only during exercise and myocardial radionuclide scintigraphy.

Key words: micro- and macrovascular disorders, endothelial dysfunction, silent myocardial infarction.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АСБ — атеросклеротическая бляшка
АТII — ангиотензин II
ГМК — гладкие мышечные клетки
ДЭ — дисфункция эндотелия
ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность
КА — коронарная артерия
ЛЖ — левый желудочек
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
МС — метаболический синдром
МЦК — микроциркуляция
ОКС — острый коронарный синдром
ПГ — простагландин
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД — сахарный диабет
СН — сердечная недостаточность
СРК — свободные радикалы кислорода
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ФР — фактор риска
ХС — холестерин
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин
NADH — никотинамидадениндинуклеотид

Метаболический синдром (МС) ускоряет развитие и прогрессирование сосудистой патологии и повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Сосудистая патология проявляется микро- и макрососудистыми нарушениями. Патофизиологической основой макрососудистых осложнений служит атеросклероз [1]. Это одно из самых широко распространенных заболеваний в мире, ответственное за ишемические ССО, с высокими заболеваемостью и смертностью, которое в течение многих лет развивается бессимптомно. Вопреки прогрессу в лечении, который привел к снижению смертности от ССО в период с 1990 до 2000 г., смертность от атеросклеротических заболеваний продолжает оставаться высокой в экономически развитых странах [2]. В многоцентровом контролируемом исследовании INTERHEART обследованы 15 152 пациента основной группы и 14 820 контрольной из 52 различных стран для выявления потенциальных факторов риска (ФР) развития острого инфаркта миокарда (ИМ). Исследование показало, что основными ФР являются курение (повышает отношение липопротеинов apoB/apo1), артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет (СД), абдоминальное ожирение и психосоциальные воздействия [3]. В исследовании Québec Cardiovascular Study показано, что у мужчин с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 20 раз выше, чем в отсутствие этого симптомокомплекса. При гиперинсулинемии и высоком уровне липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) риск развития болезни значительно повышается. МС и инсулинорезистентность (ИР) — независимые друг от друга ФР у больных с ангиографически подтвержденной ИБС [4].

Атеросклероз — комплексное заболевание, обусловленное наличием множества механизмов образования атеросклеротических бляшек (АСБ), состоящих в основном из холестерина (ХС). Богатая ХС пища может способствовать формированию АСБ в эксперименте, и это полностью соответствует клиническому состоянию при атеросклерозе. Результаты Фрамингемского исследования подтвердили, что риск развития атеросклероза тесно связан с уровнем ХС в крови [5]. Одновременно с этим установлено, что даже при высоком уровне классических ФР развития ИБС атеросклероз развивается не у всех лиц [6]. Известно, что атеросклероз является следствием не только накопления ХС, повреждающего гладкие мышечные клетки (ГМК), сосудов, но и хронического воспаления с вовлечением иммунной системы, повышением уровня провоспалительных цитокинов и увеличением риска развития ИМ, инсульта и заболевания периферических артерий [7].

Изучение патогенетических звеньев атеросклероза на клеточном уровне в эксперименте внесло значительный вклад в исследование этой проблемы. В течение прошлого столетия выдвинуты различные гипотезы для объяснения первичных ФР развития атеросклероза. Существуют 3 основные теории развития атеросклероза, которые имеют как общие, так и противоречащие друг другу положения: «реакция повреждения», «реакция сохра-

Сведения об авторах:

Ватинян Сусанна Хореновна — н.с. отд-ния артериальной гипертонии; e-mail: marsjurist@rambler.ru

Зелвеян Парунак Арутюнович — дир. Национального института здравоохранения Армении; e-mail: zelveian@hotmail.com

Контактная информация:

Гургенян Светлана Вагинаковна — д.м.н., проф., зав. отд-нием артериальной гипертонии; 375044 Ереван 44, ул. Паруйра Севака, д. 5; e-mail: goorggenyan@mail.ru

нения» и «окислительный стресс» [8]. R. Ross и соавт. [9] строго придерживаются гипотезы «реакции повреждения», согласно которой повреждению эндотелия предшествуют миграция и пролиферация ГМК сосудов, отложение внутриклеточных и неклеточных липидов, дезорганизация неклеточного матрикса. Впоследствии гипотеза «реакции повреждения» расширилась и включила понятие о дисфункции эндотелия (ДЭ) как причины развития провоспалительной реакции цитокинов, способствующих развитию атеросклероза.

Ряд исследователей поддерживают «гипотезу сохранения», которая предполагает, что основа атеросклероза — субэндотелиальная задержка и аккумуляция липопротеидов молекулярным неклеточным матриксом протеогликанами [10, 11]. Важность этой гипотезы поддерживается исследованиями, согласно которым у генетически измененных крыс породы apoB нарушена связь ЛПНП с протеогликанами, которые способствуют развитию атеросклероза, по сравнению с крысами породы apoB с нормальной экспрессией и нормальной связью с протеогликанами [12].

Гипотеза «окислительного стресса» атеросклероза поддерживается J. Witztum [13]. Центральный компонент этой гипотезы — окислительные изменения плотности липопротеидов, которые действуют как иммунный стимулятор для сохранения моноцитов в стенке сосудов и фагоцитоза окисленными макрофагами ЛПНП. Этот процесс окисления клеточных компонентов и частиц, таких как липопротеиды, способствует усилению атеросклероза. Нарушение окисления ЛПНП протеогликанами действует как провоспалительный стимулятор для сосудистой стенки. Наличие окисленных ЛПНП вызывает ряд клеточных реакций, вовлекая моноциты/макрофаги, эндотелиальные клетки, ГМК сосудов и иммунные клетки (CD14) [14]. Все эти процессы ведут к развитию атеросклероза, повреждению органов-мишеней, некрозу миокарда и снижению функции левого желудочка (ЛЖ). После начального повреждения эндотелиальные клетки продуцируют провоспалительные молекулы, которые накапливаются в поврежденных участках. В этих участках моноциты переходят в макрофаги и способствуют окислению липопротеидов и образованию провоспалительных цитокинов, которые связывают и активизируют ГМК сосудов с моноцитами и Т-клетками. Моноциты приклеиваются вдоль эндотелия и продуцируют провоспалительные цитокины; и их экспрессия сопровождается многочисленными провоспалительными нарушениями [15]. Наличие Т-лимфоцитов при атеросклерозе известный факт, однако факторы, начинающие этот процесс недостаточно изучены. Классическая иммунология свидетельствует, что Т-лимфоциты — часть иммунной реакции, которую организм проявляет к различным антигенам, стимулирующим Т-лимфоциты, как разрушающий антиген. При атеросклерозе антигенным стимулятором Т-лимфоцитов могут быть окисленные ЛПНП в качестве антител при сосудистой патологии [1]. Окисленные формы ЛПНП дают выраженный проатерогенный эффект. Окислительный стресс сопровождается накоплением в АСБ продуктов, которые могут образоваться только в результате взаимодействия свободных радикалов кислорода (СРК) с белками и липидами. Уровень СРК в циркулирующей крови значительно коррелирует с ФР развития атеросклероза. Нарушение окисления ЛПНП протеогликанами действует как провоспалительный стимулятор для сосудистой стенки [16].

Окислительный стресс оказывает отрицательное действие на функцию сосудов. Как показано в эксперименте на животных с воспроизведенным СД, антиоксиданты/СРК нарушают функцию сосудов. Имеется несколько механизмов, посредством которых гипергликемия способствует образованию СРК. Основным результатом этого является нарушение функции оксида азота (NO) и развитие вазоконстрикции. Аналогичное влияние на NO оказывает окисление липопротеидов, которые дают дополнительный эффект и вызывают провоспалительный процесс в сосудистой стенке. ДЭ коронарных артерий (КА) — одно из ранних проявлений сосудистой патологии и ключевой элемент развития атеросклероза, обусловленный нарушением функции различных медиаторов, в частности NO, простациклинов, факторов роста ГМК сосудов [17, 18].

При ИР функциональные нарушения коронарного кровотока обнаруживаются в отсутствие ИБС, обусловленные ДЭ. Гипергликемия сопровождается увеличением продукции СРК, которые инактивируют NO. Точный механизм развития и прогрессирования атеросклероза у больных СД 2-го типа и пациентов с гликемией неизвестен, микро- и макрососудистые проявления атеросклероза в основном одинаковые у больных СД и без него, но при СД эти изменения развиваются быстрее [19]. У больных ИБС повышен уровень изопростанов в крови, образующихся в ходе неферментативного перекисного окисления липидов. Окислительный стресс рассматривается как универсальная форма участия различных факторов, в том числе ангиотензина II (AТII) в атеросклеротическом процессе. Предполагается, что СРК способны выступать в качестве своего рода медиаторов АТII. СРК, окисляющие ЛПНП, продуцируются тканевыми макрофагами, которые входят в состав АСБ. Образование СРК под действием АТII происходит преимущественно в ГМК сосудов. Основным ферментом, катализирующим образование супероксида аниона (O_2^-) в ГМК сосудов является никотинамидадениндинуклеотид (NADH)-зависимая оксидаза плазматической мембраны, которая продуцирует более 90% радикалов O_2^-. Принципиальное отличие NADH-зависимой оксидазы ГМК сосудов от оксидазы нейтрофилов в том, что ее активность может регулироваться в широких пределах и этот фермент способен постоянно продуцировать O_2^- [16].

МС сопровождается повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). АТII — мощный активатор NADH-зависимой оксидазы, способный увеличить содержание O_2^- в ГМК сосудов на 800%. Показано, что специфической изоформой NADPH-зависимой оксидазы, экспрессирующейся в ГМК сосудов, является белок. Этот фермент необходим для пролиферации ГМК сосудов под действием АТII [20]. Гипергликемия и гиперинсулинемия активизируют РААС, увеличивают экспрессию АТII и AT_1-рецепторов [21, 22]. Нарушение РААС является существенным ФР развития атеросклероза. АТII усиливает формирование АСБ и содействует образованию макрофагов, способствует разрыву АСБ с повышением активности ангиотензинпревращающего фермента и АТII, наблюдаемые при атеросклерозе первично в макрофагах.

Существует несколько гипотез участия АТII в патогенезе атеросклероза. В эксперименте показано, что введение АТII мышам с apoE-дефицитом вызывает развитие атеросклероза независимо от атерогенного или стандартного рациона. Заболевание начинается после относительно короткого периода времени и степень его развития выражена в значительно большей степени у животных со спонтанной АГ по сравнению с нормотензивными животными. Наиболее выраженный эффект обнаруживается в восходящем и нисходящем отделах аорты, внутренняя поверхность которой полностью покрывается АСБ после 8-недельного введения АТII [23]. В эксперименте на контрольных и откормленных жирной пищей собаках с МС *in vitro* (на изолированных КА) и *in vivo* (на анестезированных с открытой грудью животных) определяли активность циркулирующего ренина и АТII. Установлено, что повышение активности АТII ассоциировано со значительным зависимым от АТII спазмом КА, который исчезает под влиянием антагонистов рецепторов АТII. Он увеличивает активацию нейрогормональной системы и продукцию цитокинов, усиливает синтез индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и экспрессию провоспалительных агентов, цитокинов (интерлейкина-6) известных как атерогенные факторы, приводя к дезорганизации матрикса и повышению активности ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1), в результате которого усиливается агрегация тромбоцитов. Все эти процессы характерны для развития острого коронарного синдрома (ОКС), особенно при разрушении АСБ и тромбозе [23]. Наличие Т-лимфоцитов при атеросклерозе известный факт, однако факторы, начинающие этот процесс, недостаточно изучены. Классическая иммунология свидетельствует о том, что Т-лимфоциты — часть иммунной реакции, которую организм проявляет к различным антигенам, стимулирующим Т-лимфоциты как разрушающий антиген. При атеросклерозе антигенным стимулятором Т-лимфоцитов могут быть окисленные ЛПНП в качестве антител при сосудистой патологии. Наличие Т-лимфоцитов при атеросклерозе — возможно, вторичная иммунная реакция, вызванная высвобождением химических агентов из других клеток (эндотелиальных, сосудистых, макрофагальных), вовлеченных в атерогенез [1].

Основная причина высокой смертности при СД (до 25%) обусловлена атеросклерозом коронарных, мозговых и периферических сосудов. Более чем у 75% всех госпитализированных больных с осложнениями СД имеется атеросклероз и более чем у 50% с впервые диагностированным СД — сердечно-сосудистые заболевания [24]. Результаты эпидемиологических исследований подтверждают, что ФР развития ССО имеются и у пациентов с предиабетом, включая повышение артериального давления (АД), индекса массы тела (ИМТ), концентрации триглицеридов и снижение уровня ЛПВП [4, 25, 26]. Принято считать, что СД и сердечно-сосудистые заболевания — «две стороны одной медали» и СД расценивается как эквивалент ИБС. У многих больных с установленной ИБС регистрируются СД или предиабет.

В исследовании PROCAM изучалась взаимосвязь различных ФР развития ССО и приступов стенокардии в течение 4 лет у 2754 мужчин в возрасте 40—65 лет. Исследование показало, что наличие СД или АГ в отдельности увеличивает риск развития приступов стенокардии в 2—5 раза, а их сочетание — в 8 раз. При дислипидемии риск развития осложнений повышается в 16 раз. При сочетании дислипидемии, АГ и/или СД риск развития приступов стенокардии вырастает в 20 раз [27—29].

В оценке регуляции кровоснабжения сердца необходимо исходить из того, что миокард и КА представляют собой функциональное единство. Миокард получает питательные вещества из коронарного кровотока. Устойчивая взаимосвязь коронарного кровотока, потребления кислорода миокардом и сократительной функции сердца — основной принцип физиологии кровообращения. Изучение коронарного кровотока невозможно без учета функционального состояния миокарда, его энергетики. Для коронарного кровотока характерна тесная связь между тонусом сосудов и потреблением кислорода миокардом. Метаболическая регуляция коронарного кровотока связана с сократительной активностью миокарда и энергетическим обменом в сердце, реактивностью сосудов на разных уровнях коронарного ложа вплоть до микроциркуляции (МЦК) и кислородного баланса. Установлено, что увеличение работы сердца и одновременно повышение потребления кислорода миокардом сопровождается увеличением коронарного кровотока, т.е. вазодилататорным эффектом. Как причину вазодилатации рассматривают либо конкретные метаболиты, либо их комбинацию. Большую популярность завоевала аденозиновая теория, согласно которой вазодилатация объясняется действием продуктов распада АТФ, в частности аденозина, на ГМК сосудов. Эта гипотеза представляется весьма обоснованной, так как связывает воедино повышение сократимости миокарда и его энергетическое обеспечение за счет распада макроэргических соединений и адекватного увеличения коронарного кровотока, регулируемого продуктами этого распада. Однако эта гипотеза не всеми принята и, по мнению некоторых исследователей, эта реакция может быть обусловлена скоростью метаболических процессов в миокарде. В качестве факторов регуляции коронарного кровотока большое внимание также придается простагландинам (ПГ), синтезируемым в тканях сердца. Предполагается, что ПГ группы А и Е, а также простациклины расширяют КА и усиливают сокращение миокарда. Брадикинин расширяет коронарные сосуды и, возможно, участвует в регуляции скорости кровотока. Брадикинин меняет проницаемость стенки микрососудов. Не исключено, что повышение содержания брадикинина в гипоксическом миокарде ответственно в возникновении болевого синдрома [30].

Перфузия миокарда нарушается в случае, если коронарный кровоток недостаточен для синтеза АТФ в митохондриях для поддержания нормальной сократительной функции сердца. Имеются две основные причины возникновения дисбаланса коронарного кровотока — нарушение кровоснабжения или нарушение потребления кислорода миокардом.

Одна из возможных причин — нарушение кровоснабжения в связи с формированием тромба КА и развитием ОКС. Однако не все авторы считают развитие ОКС вторичным, который возникает вслед за образованием тромба. В исследованиях H. Selye [31] установлено, что вызванным экспериментально некрозам не предшествуют тромбоз и закупорка КА. Предполагается, что некрозы являются скорее причиной, чем следствием коронарного тромбоза. В противовес господствовавшим представлениям это справедливо и по отношению к человеку. У больных, которые умирают немедленно после острого приступа стенокардии, часто не обнаруживают тромбоэмболии КА, в то время как у лиц, которые умирают позднее, эти изменения почти всегда обнаруживаются. По-видимому, в этом случае тромбоз сосудов возникает вторично в некротизированных тканях.

Вторая причина — нарушение потребления кислорода миокардом наблюдается при стенозе КА, когда нарушение кровоснабжения связано с усилением работы сердца, т.е. при физическом и психологическом стрессах. При выраженной окклюзии КА кровоток в миокарде недостаточен для поддержания нормальной сократительной функции ЛЖ и потребления кислорода миокардом уже в условиях покоя, при повышении нагрузки нарушение коронарного кровотока усиливается [32].

Экспериментально установлено, что снижение сократительной функции ЛЖ, анаэробный метаболизм в миокарде и нарушение вазодилататорный регуляции КА обнаруживаются при неадекватном коронарном кровотоке [33]. Ишемия миокарда снижает сократительную функцию сердца. При сокращении миокарда АТФ распадается. Ресинтез АТФ осуществляется в митохондриях за счет окисления жирных кислот, глюкозы и молочной кислоты. Ишемия резко изменяет метаболизм миокарда, коронарный кровоток становится недостаточным для снабжения кислородом миокарда как для окисления углеводов, так и восстановления АТФ. При частичном снижении кровотока (на 30—60%) пропорционально снижается скорость поглощения кислорода и АТФ, и утилизация глюкозы миокардом повышается. Однако вопреки нормальному аэробному окислению глюкоза не окисляется полностью в митохондриях и переходит в лактат, изменяя утилизацию кислорода миокардом и нарушая клеточный гомеостаз. Содержание АТФ снижается, происходит аккумуляция лактата и H^+, изменяется внутриклеточный pH и снижается сократительная функция сердца. Клеточная реакция на снижение коронарного кровотока немедленная и стойкая. Немедленная реакция нарушает перенос энергии от субстратов к АТФ и вызывает активацию или дезактивацию высокоактивных ферментов, а стойкая вовлекает в процесс адаптивные механизмы и изменяет экспрессию гена [34].

При СД микро- и макрососудистые осложнения обнаруживаются задолго до развития ИБС. Длительные нарушения метаболизма глюкозы в комбинации с традиционными ФР могут быть причиной развития ССО даже в отсутствие ИБС; при развитии ИБС эти нарушения усиливаются. Одни факторы только частично связаны с высоким уровнем глюкозы, другие (ИР и дислипидемия) являются более существенными [35].

ИР и гиперинсулинемия вызывают различной степени повышение толерантности к глюкозе, дислипидемию с увеличением уровня триглицеридов, снижением уровня липопротеидов высокой плотности и АГ. Эти параметры расцениваются как ФР развития ИБС. У этих больных сердечно-сосудистая смертность повышается от 4 до 6 раз при наличии СД. Естественно необязательно, чтобы все факторы присутствовали у одного больного [36]. Ряд авторов предполагают, что ИБС прямо не связана с МС, скорее это результат неконтролируемой, длительно протекающей АГ при сопутствующем МС [37].

В исследовании HUNT — одном из немногих, в котором проводилось 20-летнее мониторирование уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), установлено, что при хорошем контроле уровня HbA_{1c} смертность от ИБС снижается. Отрицательное влияние СД непосредственно связано с развитием атеросклероза [38]. Многочисленные нарушения энергетического метаболизма миокарда, обусловленные СД, ухудшают течение ИБС. С помощью позитронно-эмиссионной томографии установлены изменения метаболизма миокарда, коронарного кровотока и плотности β-адренорецепторов [39]. Изменения структуры миокарда, диастолических параметров и давления кровенаполнения ЛЖ при СД связаны с нарушением коронарной МЦК. Микрососудистые нарушения в «диабетическом» сердце могут привести к повреждению кардиомиоцитов и развитию реактивной гипертрофии и миофиброза. Хотя локальные микрососудистые изменения — недостаточное основание для развития диффузного интерстициального фиброза, они рассматриваются скорее как структурные, чем только как динамические изменения коронарной МЦК.

При трансторакальной эхокардиографии путем визуализации дистальной нисходящей левой передней артерии и определении коронарного резерва установлено, что в отсутствие стеноза эпикардиальных артерий нарушения коронарного резерва указывают на дисфункцию коронарной МЦК [40].

Более существенные атеросклеротические изменения КА у больных СД могут быть обусловлены выраженной дислипидемией и наличием мелких частиц ЛПНП, легко проникающих в сосудистую стенку; возможна также кальцификация АСБ, что характерно для обеих патологий [24, 41, 42]. Анатомические изменения у больных ИБС при сопутствующем СД отличаются от таковых в отсутствии СД. Имеются противоречивые данные относительно интенсивности повреждения КА при СД. Одни авторы считают, что при СД имеются диффузные, но преимущественно периферические атеросклеротические изменения КА, в связи с чем эти больные не подлежат хирургическому лечению [43]. Другие авторы не разделяют этого мнения и считают, что для СД характерны не только множественные поражения КА, но и более выраженные изменения коронарных сегментов при сочетании с ИБС, подтвержденной ангиографически, при этом часто имеются поражения 3 артерий и более [44]. Однако даже при выраженной ИБС у этих больных редко развивается стенокардия, часто ишемия может быть «немой» и выявляется только при физической нагрузке и радионуклидной сцинтиграфии миокарда. И хотя у больных ИБС с сопутствующим СД или без него при физической нагрузке положительная проба обнаруживается с такой же частотой, что и у больных без болевого синдрома, в покое чаще регистрируется «немая» ишемия миокарда. По данным исследования CASS, у больных со стенозом КА >70%, при «немой» ишемии миокарда и СД прогноз хуже, чем при ее клинической манифестации. «Немая» ишемия миокарда сопровождается смещением сегмента *ST* на электрокардиограмме, полученной при холтеровском мониторировании и тредмил-пробе, в отсутствие приступов стенокардии. У больных, получавших инсулин или имеющих невропатию, чаще выявляется «немая» ишемия миокарда. «Немой» ИМ имеет характерные для данной патологии электрокардиографические признаки, которые часто наблюдаются при СД и сопровождаются высокой смертностью [45]. При СД снижается активность симпатической и парасимпатической иннервации сердца. Возможно, именно с этим связано большинство случаев «немой» ишемии миокарда и «немого» ИМ. Болевой синдром отсутствует у 32—40% больных СД по сравнению с больными ИБС без СД (6—15%), и эта тенденция наблюдается только у мужчин [5, 43]. По данным исследования FIELD, у 36,8% больных СД имелся «немой» ИМ. У мужчин ФР чаще служат возраст, продолжительность СД, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, нейроангиопатия, высокий уровень HbA_{1c}, креатинина, альбуминурия и ИР. Превалирование стандартных ФР и признаков диабетической микрососудистой патологии более характерно для клинического ИМ, чем «немого», а микро- и макроальбуминурия — более четкие критерии «немой» ишемии. По мере увеличения продолжительности СД уменьшается число случаев «немой» ишемии миокарда. Следует отметить, что сердечно-сосудистая и общая смертность при «немом» ИМ выше, чем при клиническом [46].

Данные относительно влияния СД на развитие нестабильной стенокардии противоречивы. Однако в тех случаях, когда развивается нестабильная стенокардия, смертность значительно повышается по сравнению с таковой у больных без СД. При развитии ИМ у больных СД прогноз болезни хуже, чем у лиц без него — 46% смертности против 27% [47]. У больных с выраженной ИБС сопутствующий СД ухудшает клинические параметры болезни: ИМ носит более выраженный характер и чаще осложняется застойной сердечной недостаточностью (СН). Неблагоприятный прогноз, по крайней мере, частично связан с метаболическими нарушениями в сердце и высоким уровнем циркулирующего инсулина, глюкозы, кетоновых тел и жирных кислот в остром периоде ИМ. Экспериментальные исследования показали, что при ишемии миокарда в «диабетическом» сердце снижаются скорость утилизации глюкозы и гликолиз; возможно, это обусловлено уменьшением содержания рецепторов ГЛЮТ1 и ГЛЮТ4 [48].

Развитие коронарного коллатерального кровообращения — важнейший механизм адаптации, наблюдаемый у больных с окклюзией КА. При хорошо развитых коллатералях зона инфаркта уменьшается и повышается жизнеспособность ишемизированных клеток, снижается риск летальных исходов. У больных с МС и высоким уровнем ХС, ЛПНП, HbA_{1c}, ИАП-1 и низким содержанием адипонектина развивается более выраженная окклюзия КА и менее развитая коллатеральную сеть. Обнаружена обратная взаимосвязь компонентов МС и степени развития коллатеральной сети у больных ИБС. Существует мнение, что слабое развитие коллатералей обусловлено низким содержанием циркулирующих генетических эндотелиальных клеток (EPCs), включая «ранние» EPCs, которые играют значительную роль в пролиферации ГМК и развитии новых сосудов [49].

У больных ИБС с сопутствующим СД чаще развивается передний ИМ, который повышает риск развития ССО (СН, ИМ и внезапная смерть) [43]. Кроме этих изменений в процесс вовлечен и ряд других факторов — ДЭ, нарушение коагуляции и тромбообразования, провоспаление [41].

Диастолическая и систолическая дисфункции у больных СД развиваются задолго до начала ИБС. По результатам морфологических исследований, в «диабетическом» сердце повышено содержание неклеточного коллагена, который значительно увеличивает жесткость миокарда и нарушает процессы диастолического расслабления и кровенаполнения. Нарушается проводимость сердца, снижается порог возбуждения и фибрилляция желудочков [50]. Уменьшение коронарного резерва и диастолическая дисфункция ассоциируются с ИР, ГЛЖ, нарушением активности симпатической иннервации, повышением активности РААС и ДЭ [40]. Диастолическая дисфункция при СД обнаруживается в отсутствие ИБС, но при наличии изменений коронарного резерва. Специфические изменения миокарда, связанные с СД, независимо от патологии КА нарушают расслабление и сокращение миокарда [51]. Причина этих изменений окончательно не выяснена, но не исключается связь с эпизодами гипергликемии и последующим гликозилированием коллагена, нарушающим его распад.

СН — частое явление у больных ИБС и СД, которое возникает чаще, чем ИМ. Высокая частота развития СН особенно при сопутствующем СД обусловлена, по всей вероятности, более выраженными и диффузными ишемическими изменениями, которые ограничивают коронарный резерв неинфарцированных сегментов, компенсирующих ишемизированные участки миокарда [43].

ЛИТЕРАТУРА

1. *McNeill A.M., Rosamond W.D., Girman C.J. et al.* Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). Am J Cardiol 2004; 94: 1249—1254.
2. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Accessed March 13, 2006.
3. *Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al.* INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937—952.
4. *Saely C., Aczel S., Marte T. et al.* The Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk in Diabetic and Nondiabetic Patients. J Clin Endocrin Metabol 2005; 90: 5698—5703.
5. *Kannel W.B.* Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. Am Heart J 1985; 110: 1100—1107.
6. *Pen A., Yam Y., Chen L. et al.* Discordance between Framingham Risk Score and atherosclerotic plaque burden. Eur Heart J 2013; 34: 1075—1082.
7. *Montecucco F., Vuilleumier N., Pagano S. et al.* Anti-apolipoprotein A-1 auto-antibodies are active mediators of atherosclerotic plaque vulnerability. Eur Heart J 2011; 32: 412—421.

8. *Nigro J., Osman N., Dart A. et al.* Insulin Resistance and Atherosclerosis. Endocrine Rev 2006; 27 (3): 242—259.
9. *Ross R.* Atherosclerosis — an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115—126.
10. *Williams K., Tabas I.* The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 551—561.
11. *Williams K., Tabas I.* The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. Curr Opin Lipidol J 1998; 9: 471—474.
12. *Skalen K., Gustafsson M., Rydberg E. et al.* Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature 2002; 417: 750—754.
13. *Witztum J.H.* The oxidative hypotheses of atherosclerosis. Lancet 1994; 344: 793—795.
14. *Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L.* Adhesion molecules and atherosclerosis. Atherosclerosis 2003; 170: 191—203.
15. *Roganec K.S., Ulrich C., Blomer L. et al.* Monocyte heterogeneity in obesity and subclinical atherosclerosis. Eur Heart J 2010; 31: 369—376.
16. *Fortuno A., Jose G., Moreno M. et al.* Oxidative stress and vascular remodeling. Exp Physiol 1997; 6: 305—311.
17. *Zeiher A., Drexler H., Wollschlager H. et al.* Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. Circulation 1991; 84: 1984—1992.
18. *Mogenson C.E.* Hypertension and diabetes. Lippincott Williams & Wilkins. 2002.
19. *Prior J., Quiñones M., Hernandez-Pampaloni M. et al.* Coronary Circulatory Dysfunction in Insulin Resistance, Impaired Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation 2005; 111: 2291—2298.
20. *Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О.* Метаболический синдром. М: Реафарм 2004.
21. *Mondorf U., Russ A., Wiesemann A. et al.* Contribution of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and angiotensinogen gene polymorphism to blood pressure regulation in essential hypertension. J Hypertens 1998; 11: 174—183.
22. *Georgiou I., Elisaf M., Siamopoulos K. et al.* Impact of renin-angiotensin-aldosterone system genes on the treatment response of patients with hypertension and metabolic syndrome. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007; 8: 181.
23. *Weiss D., Kools J., Taylor W.* Angiotensin II-induced hypertension acceleration the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. Circulation 2001; 103: 448—454.
24. *Golden S.* Prevention of coronary heart disease in metabolic syndrome and diabetes mellitus. Advanced Studies in Pharmacy 2002; 2: 364—371.
25. *Mykkanen L., Kuusisto J., Pyorala K.* Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. Diabetologia 1993; 36: 553—559.
26. *Deedwania P.* Metabolic Syndrome and Vascular Disease. Is Nature or Nurture Leading the New Epidemic of Cardiovascular Disease? Circulation 2004; 109: 2—4.
27. *Assmann G., Schulte G.* The Prospective Cardiovascular Munster study prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in men with systemic hypertension. Am J Cardiol 1987; 59: 9G—17G.
28. *Assmann G., Schulte G.* The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Am Heart J 1988; 116: 1713—1724.
29. *Assmann G., Schulte G.* Relation high density lipoprotein cholesterol and triglicerides tj incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Am J Cardiol 1992; 70: 733—737.
30. *Трубецкой А.В.* Регуляция коронарного кровообращения. Руководство по кардиологии. Под ред. Е.И. Чазова. М: Медицина 1982; 240—248.
31. *Selye H.* The stress of life. New York: McGraw-Hill 1975.
32. *Хехт А.* Введение в экспериментальные основы современной патологии сердечной мышцы. М: Медицина 1975.
33. *Shea T.M., Watson R.M.., Piotrowski S.F. et al.* Anaerobic myocardial metabolism. Am J Physiol 1962; 203: 463—469.
34. *Després J.P., Lemieux I., Dagenais G.R. et al.* HDL-cholesterol is a marker of coronary heart disease in the Quebec Cardiovascular Study. Atherosclerosis 2000; 153: 263—272.
35. *Dale A., Nilsen T., Vatten L. et al.* Diabetes mellitus and risk of fatal ischeamic heart disease by gender: 18-year follow-up of 94914 individuals in the HUNT 1 Study. Eur Heart J 2007; 28: 2924—2929.
36. *Stanley W., Ryden L.* The Diabetic Coronary Patient. London: Science Press Ltd 1999.
37. *Efstratopoulos V.S., Hatzis G.T., Mougros B.A.* Left ventricular hypertrophy and coronary heart disease in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension. Hippokratia 2004; 8: 69—72.
38. *Dale A., Midtcjell K., Nilsen T. et al.* Glycaemic control in newly diagnosed diabetes patients and mortality from ischaemic heart disease: 20-year follow-up of the NUNT Study in Norway. Eur Heart J 2009; 30: 1372—1377.
39. *Barnes E., Camici P.* Diagnosis of heart disease in diabetes: new insights into myocardial insulin resistance. In: The Diabetic Coronary Patient. London: Science Press Ltd 1999.
40. *Galderisi M., Cicala S., Caso P. et al.* Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. Am J Cardiol 2002; 90: 860—864.
41. *Ammar R., Dellsperger K.* Coronary artery disease in diabetes. In: The diabetic coronary patient. London: Science Press Ltd 1999.
42. *Niaura R., Todaro J., Stroud L. et al.* Hostility, the metabolic syndrome, and incident coronary heart disease. Health Psychol 2002; 21: 588—593.
43. *Butler K.R., Macdonald T.M., Strutners A.D. et al.* The clinical implication of diabetic heart disease. Eur Heart J 1998; 19: 1617—1627.
44. *Dortimer A., Shenoy P., Shiroff R.* Diffuse coronary disease in diabetics; fact or fiction? Circulation 1978; 57: 133—136.
45. *Butler K.R.* Hemoglobin levels, cardiovascular disease, and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. Case study of the anemic patient. Nephrol Nurs J 2002; 29: 189.
46. *Burgess D.C., Hunt D., Li L.* Incidence and predictions of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Eur Heart J 2011; 31: 92—99.
47. *Herlitz J., Malmberg K., Karlson B. et at.* Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarctions. Acta Med Scand 1988; 224: 31—38.
48. *Sundstrom J.* Left ventricular hypertrophy and the insulin resistance syndrome. Acta Universitatis Upsaliensis 2001; 992: 68.
49. *Mouguet F., Cuileret F., Susen S. et al.* Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: associated with hyperglycemia/insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. Eur Heart J 2009; 30: 840—849.
50. *Shehadeh A., Regan T.* Cardiac consequences of diabetes mellitus. Clin Cardiol 1995; 18: 301—305.
51. *Iwasaka T., Takahashi N., Nakamura S. et al.* Residual left ventricular pump dysfunction after acute myocardial infarction in NIDDM patients. Diab Care 1992; 15: 1522—1526.

Поступила 09.07.2013