

Митьковская Н.П., Григоренко Е.А., Моклая Е.В.  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Mitkovskaya N., Grigorenko E., Moklaya E.  
Medicine Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Влияние секреторной активности жировой ткани и уровня цитокинов на показатели ишемического ремоделирования левого желудочка и кальциноза коронарных артерий у лиц с высоким кардиоваскулярным риском

Influence of the secretory activity of adipose tissue and the levels of cytokines on the parameters of left ventricle ischemic remodeling and coronary artery calcinosis in patients with high cardiovascular risk

---

### Резюме

Целью исследования являлась оценка влияния уровня секреторных адипоцитокинов на структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы и кальциевый индекс у лиц с коронарным атеросклерозом и метаболическим синдромом. Выявлено, что изменение нормальной геометрической модели левого желудочка у лиц с метаболическим синдромом происходит на начальном этапе развития коронарного атеросклероза, сопровождается его диастолической дисфункцией и предшествует нарушению сократительной функции миокарда. Снижение секреции адипонектина, уменьшение соотношения «адипонектин : лептин» при метаболическом синдроме ассоциируется с увеличением коронарного кальциноза, ранним началом развития ишемического ремоделирования левого желудочка.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, коронарный атеросклероз, кардиоваскулярный риск, адипоцитокины, секреторная активность жировой ткани.

---

### Resume

Purpose – to evaluate the influence of secretory adipocytokine levels on the structure and functional parameters of cardiovascular system, central hemodynamics and calcium score in patients with coronary atherosclerosis and metabolic syndrome. The alteration of normal LV geometric model ( $62,71 \pm 6,29$ ,  $43,10 \pm 6,50$  for 100 examined,  $p < 0,05$ ), accompanied with its diastolic dysfunction ( $54,24 \pm 6,48$ ,  $31,03 \pm 6,07$  for 100 examined,  $p < 0,05$ ) in patients with MS is observed on early stages of IHD (the duration of disease  $2,25 \pm 0,75$  years) and precedes the disturbance of contractile func-

tion. The decrease of adiponectin secretion, adiponectin/leptin ratio in case of MS is associated with the increase of coronary calcinosis, early development of LV remodeling.

**Keywords:** metabolic syndrome, coronary atherosclerosis, the cardiovascular risk, адипоцитоканы, secretory activity of adipose tissue.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечно-сосудистые осложнения продолжают оставаться тяжелым бременем для национальных систем здравоохранения во многих странах мира, что обуславливает сохраняющийся научный интерес и актуальность изучения коронарного атеросклероза, необходимость улучшения диагностических алгоритмов и лечебно-профилактической тактики.

Сочетание инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии при метаболическом синдроме (МС) оказывает выраженный атерогенный эффект. Ограниченная прогностическая значимость выявления и оценки традиционных факторов риска у лиц с МС диктует необходимость внедрения в клиническую практику дополнительных методов диагностики коронарного атеросклероза и новых подходов к стратификации сердечно-сосудистого риска.

Смертность от болезней системы кровообращения (БСК) в структуре общей смертности населения Республики Беларусь в 2012 г. составила 57,6%. Экспертами ВОЗ прогнозируется дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в развитых, так и развивающихся странах, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни [www.infobase.who.int]. В начале 50-х гг. XX в. была создана общепризнанная в настоящее время концепция факторов риска, влияющих на показатели заболеваемости, частоту осложнений и смертность от различных заболеваний. Под риском в данном случае понимается вероятность развития заболевания, его осложнений и смерти. Многочисленными исследованиями показано, что модификация кардиоваскулярных факторов риска позволяет существенно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Также следует учитывать, что при комбинации нескольких факторов риска, как правило, происходит не суммация, а взаимное потенцирование общего риска. Это означает, что суммарный риск БСК, их осложнений и сердечно-сосудистой смерти при наличии 2 и более кардиоваскулярных факторов риска превышает арифметическую сумму рисков, взятых в отдельности [1–3].

К общим факторам риска возникновения атеросклеротического поражения сосудов относят увеличение возраста, массы тела, гиподинамию, артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперхолестеринемию, курение. Дислипидемия является одним из ведущих факторов риска развития системного атеросклероза. Гипертриглицеридемия в сочетании с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности часто обнаруживается у пациентов с МС и сахарным диабетом. Повышение кардиоваскулярного риска при ожирении во многом обусловлено высокой частотой коронарных и церебральных рас-

стройств у тучных людей. Наличие ожирения приводит к развитию нарушений липидного обмена (до 30% лиц с ожирением имеют гиперлипидемию), сахарного диабета 2-го типа (до 80% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа имеют избыточную массу тела или ожирение), артериальной гипертензии (примерно половина лиц с ожирением одновременно имеют артериальную гипертензию) и внезапной смерти. Кроме того, независимый эффект ожирения на сердечно-сосудистую систему может объясняться повышением секреторной активности жировой ткани и влиянием уровня адипоцитокинов на структурно-функциональное состояние миокарда, повышение сердечного выброса, развитие эксцентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), дистрофических нарушений, появление застойной сердечной недостаточности. ГЛЖ чаще встречается у тучных людей, чем у худых, независимо от наличия артериальной гипертензии, что подтверждает независимую роль ожирения в происхождении ГЛЖ, которая в свою очередь является независимым фактором риска развития застойной сердечной недостаточности, острого инфаркта миокарда, внезапной смерти и других сердечно-сосудистых событий. У пациентов с ишемической болезнью сердца сочетание очагов фиброза в миокарде, обусловленных нарушением жирового обмена, с очагами кардиосклероза после перенесенного инфаркта миокарда существенно снижает функциональные возможности сердца [4–9].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния уровня секреторных адипоцитокинов на структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы и кальциевый индекс у лиц с мультифокальным атеросклерозом и метаболическим синдромом.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участниками исследования стали 147 человек в возрасте от 30 до 52 лет. В основную группу были включены 59 пациентов с МС, впервые госпитализированные с диагнозом «Прогрессирующая стенокардия». Средний возраст обследуемых в основной группе составил 46,42±4,54 года, давность существования ИБС по результатам анализа амбулаторных карт – 2,25±0,73 года. Группу сравнения составили 58 пациентов с ИБС, не имеющих МС. Контрольная группа была сформирована из 30 соматически здоровых лиц, у которых отсутствовали анамнестические и клинические признаки ИБС, артериальной гипертензии и диагностические критерии МС. Достоверных различий между группами пациентов с ИБС по длительности заболевания и проводимому медикаментозному лечению не отмечено. Группы исследования также были сопоставимы с контрольной по возрасту и половому составу.

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии в трех режимах: М-, В-модальном и цветном доплеровском на аппарате «Hewlett Packard-2000» (США). Для оценки процесса ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали индекс массы миокарда (ИММЛЖ) и индекс относительной толщины стенки ЛЖ в диастолу (ИОТС). Диагностику стресс-индуцированной ишемии миокарда и определение индивидуальной толерантности к физической

нагрузке проводили с помощью системы нагрузочного электрокардиографа-монитора «CARDIOVIT AT-10» по стандартному протоколу велоэргометрической пробы. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий выполнялась в пошаговом режиме при толщине среза 2,0 мм на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией на рентгеновском компьютерном томографе «LightSpeed Pro 16» GE Medical Systems (США). Сывороточную концентрацию адипоцитокиннов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы DRG Int., Inc. (США).

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 6.0, StatSoft Inc., USA). Достоверными считали различия и корреляцию при значениях  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе результатов эхокардиографического исследования выявлено, что доля лиц, имеющих нормальную геометрическую модель левого желудочка, в основной группе исследования была достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $37,29 \pm 6,29$ ,  $56,90 \pm 6,50$  на 100 обследованных,  $p < 0,05$ ). В структуре ремоделирования у больных ИБС в сочетании с МС преобладала эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ ( $45,94 \pm 8,19$ ,  $16,0 \pm 7,32$  на 100 обследованных,  $p < 0,05$ ), отмечалось нарушение его диастолической функции ( $E/A_{\text{МК}}$   $0,98 \pm 0,02$ ,  $1,23 \pm 0,06$ ,  $p < 0,01$ ). Доля лиц, имеющих диастолическую дисфункцию, в основной группе исследования была достоверно выше ( $54,24 \pm 6,48$ ,  $31,03 \pm 6,07$  на 100 обследованных,  $p < 0,05$ ).

Установлено достоверное увеличение доли «неполных» велоэргометрических тестов в основной группе исследования (46,9%) по сравнению с группой ИБС (26,4%,  $\chi^2 = 6,05$ ,  $p < 0,05$ ), преобладающей причиной прекращения которых у больных ИБС с МС были субъективные симптомы (19,1%, 5,7%,  $\chi^2 = 5,74$ ,  $p < 0,05$ ). Выявлено статистически значимое уменьшение средних показателей пороговой мощности, времени дозированной физической нагрузки, объема выполненной работы в группе больных ИБС, имеющих метаболический синдром (табл. 1).

Показатели кальциевого индекса (КИ), рассчитанные по стандартной методике AJ-130 и Volume-130, у больных ИБС, имеющих

**Таблица 1**  
**Результаты велоэргометрической пробы с дозированной физической нагрузкой у больных ишемической болезнью сердца**

Показатель (M±m)	Группы исследования	
	ИБС+МС (n=47)	ИБС (n=53)
Пороговая мощность, Вт	75,40±11,32*	115,49±14,61
Время нагрузки, мин	6,51±0,94*	13,46±2,78
Выполненная работа, кгм	1573,14±128,73**	2740,61±307,52

Примечания:

\* – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ ;

\*\* – при  $p < 0,01$ .

Влияние секреторной активности жировой ткани и уровня цитокинов на показатели ишемического ремоделирования левого желудочка и кальциноза коронарных артерий у лиц высокого кардиоваскулярного риска

**Таблица 2**

**Показатели поражения коронарных артерий у лиц с МС по результатам скрининга коронарного кальция и КТ-ангиографии**

Показатель КИ Me (25–75%)	Поражение коронарных артерий по данным МСКТ с контрастным усилением		
	Однососудистое	Двухсосудистое	Трехсосудистое
AJ-130, ед.	51,5 (36,0; 68,5)*♦	154,0 (125,5; 196,0)■	267,5 (195,0; 361,5)
Volume-130, мм <sup>2</sup>	84,5 (69,5; 108,0)**♦	193,5 (175,0; 231,0)■	292,0 (225,0; 398,5)

Примечания:

\* – достоверность различия показателей при сравнении с группой пациентов, имеющих двухсосудистое поражение коронарного русла при  $p < 0,05$ ;

\*\* – при  $p < 0,01$ ;

■ – достоверность различия показателей при сравнении с группой пациентов, имеющих трехсосудистое поражение, при  $p < 0,05$ ;

♦ – при  $p < 0,001$ .

**Таблица 3**

**Показатели кальциноза коронарных артерий у пациентов с МС в зависимости от гемодинамической значимости стенозов**

Показатель КИ (M±m)	Поражение коронарных артерий по данным МСКТ	
	Стенозы ≤50%	Стенозы >50%
AJ-130, ед.	123,54±10,19***	365,28±34,73
Volume-130, мм <sup>2</sup>	137,46±12,34***	372,94±32,67

Примечание: \*\*\* – достоверность различия показателей при  $p < 0,001$ .

МС, достоверно превышали результаты пациентов группы сравнения (198,5±19,24, 32,9±4,23,  $p < 0,001$  AJ-130; 284,4±43,19, 56,2±8,12,  $p < 0,001$  Volume-130), причем при МС преимущественно поражались проксимальные отделы коронарных артерий (LMA 86,36±7,32%, 45,0±11,12%,  $p < 0,01$ ; RCA 77,27±8,93%, 25,0±9,68%,  $p < 0,001$ ).

Установлено увеличение коронарного кальциноза у лиц с МС при двух- и трехсосудистом поражении (табл. 2), наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (табл. 3).

У пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом отмечено повышение секреции лептина (41,37±6,29 нг/мл, 15,24±1,67,  $p < 0,01$ ) независимо от наличия и локализации жировых отложений, снижение сывороточной концентрации адипонектина (6,14±0,39 мкг/мл, 17,64±1,68 мкг/мл,  $p < 0,001$ ), индекса соотношения «адипонектин : лептин» (0,382±0,009, 3,64±0,211,  $p < 0,05$ ).

Доля лиц, имеющих повышенное содержание лептина в крови, оказалась достоверно выше среди мужчин основной группы исследования ( $\chi^2=6,05$ ,  $p < 0,001$ ), индекс соотношения секретируемых адипоцитокинов – минимальным у больных ИБС с ожирением (0,271±0,014, 0,492±0,023,  $p < 0,05$ ).

Концентрация ФНО- $\alpha$  (49,24 (28,3; 56,2) пг/мл, 21,34 (16,2; 30,5) пг/мл,  $p < 0,05$ ) и ИЛ-6 (60,0 (31,0; 92,0) пг/мл, 28,5 (20,0; 50,0) пг/мл,  $p < 0,01$ ) у пациентов с ИБС и МС достоверно превышала концентрацию в группе пациентов, не имеющих МС.

Для определения влияния изучаемых структурно-функциональных характеристик миокарда левого желудочка и показателей секреторной активности жировой ткани на величину кальциевого индекса исполь-

зовали многофакторный дисперсионный анализ. Выявлено, что у лиц с МС с увеличением секреторной дисфункции жировой ткани отмечается рост ИМ МЛЖ ( $\delta_1^2=49\%$ ,  $\delta_2^2=36\%$ ), снижение отношения  $E/A_{\text{МК}}$ . Рост ИМ МЛЖ и усугубление его диастолической дисфункции ассоциировался с увеличением кальциноза коронарного русла ( $\delta_1^2=47\%$ ,  $\delta_2^2=34\%$ ).

## ■ ВЫВОДЫ

Изменение нормальной геометрической модели левого желудочка ( $56,90\pm 6,50$ ,  $37,29\pm 6,29$  на 100 обследованных,  $p<0,05$ ), сопровождающееся его диастолической дисфункцией ( $54,24\pm 6,48$ ,  $31,03\pm 6,07$  на 100 обследованных,  $p<0,05$ ), у лиц с метаболическим синдромом происходит на начальном этапе развития ИБС (давность заболевания –  $2,25\pm 0,75$  года) и предшествует нарушению сократительной функции миокарда. Установлено увеличение коронарного кальциноза у лиц с метаболическим синдромом при двух- и трехсосудистом поражении, наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

Снижение секреции адипонектина, уменьшение соотношения «адипонектин : лептин», увеличение концентрации ИЛ-6 при метаболическом синдроме ассоциируется с увеличением коронарного кальциноза, ранним началом развития ишемического ремоделирования левого желудочка.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P. Ridker, C. Hennekens, J. Buring et al. // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 342. – P. 836–843.
2. Fang, J. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992 / J. Fang, M. Alderman // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 2404–2410.
3. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis / D. Tousoulis, G. Davies, C. Stefanadis et al. // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P. 993–997.
4. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С. 1–10.
5. Визир, В.А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // Терапевтический архив. – 2000. – № 4. – С. 7780.
6. Гитель, Е.П. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза / Е.П. Гитель, Д.Е. Гусев, Е.Г. Пономарь // Клиническая медицина. – 2006. – №6.1. – С. 10–16.
7. Гомазков, О.А. Эндотелии в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 50–57.
8. Кремнева, Л.В. Интерлейкин-6 и молекулы клеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца / Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – № 5. – С. 78–81.
9. Павликова, Е.П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца / Е.П. Павликова, И.А. Мерай // Кардиология. – 2008. – № 8. – С. 68–71.

Поступила в редакцию 02.12.2013 г.  
Контакты: mitkovskaya1@mail.ru