

4. Facchini F.S., Hua N., Abbasi P., Reaven G.M. Insulin resistance as a predictor of age diseases. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001; 86: 3574-3578.
5. Боднар П.Н., Бортничук С.И. Дерматоглифика при сахарном диабете. // Врач. дело. – 1977; 12: 78-79.
6. Penrose L.S. Memorandum on dermatoglyphic nomenclature //Birth defects : Orig. Article Series. – 1968; 4(3): 1-13.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ КАК ПЕРМАНЕНТНЫЙ (СТАДИЙНЫЙ) ПРОЦЕСС

А.Н.Дмитриев¹, Н.Ю.Трельская², П.Е.Трельский², Е.М.Футерман¹,
Л.Р.Перминова²

¹ ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»
Минздрава РФ,

² МАУ «Городская клиническая больница № 40 г. Екатеринбург», Россия

Метаболический синдром (МС), имеющий место у 14-30% взрослого населения экономически развитых стран [1,2] представляет собой комплекс наследуемых регуляторно-метаболических нарушений, приводящих под влиянием ряда средовых и биологических факторов к трудно обратимым расстройствам обмена веществ и соматических заболеваний, характеризующихся неблагоприятностью их течения и прогноза.

Актуальность проблемы МС определяется как высоким уровнем смертности от ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [3], так и немногочисленностью исследований, посвященных выявлению особенностей патологических изменений сердца у пациентов с МС [4], особенно в динамике его формирования. Последнее обстоятельство, а также выявленные на популяционном уровне особенности МС, влияющие на развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы (различия в ассоциации его компонентов) [5] послужили поводом к проведению настоящего исследования.

Цель исследования: оценить особенности структурно-функциональных изменений сердца на различных стадиях развития метаболического синдрома.

Материалы и методы.

В условиях эндокринологического центра обследовано 52 пациента в возрасте $45,15 \pm 1,52$ лет с клиническими и лабораторными проявлениями МС.

Обследование включало определение:

а) ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$),

б) систолического ($\text{АД}_{\text{сисст}}$), диастолического ($\text{АД}_{\text{диаст}}$) и среднего артериального давления ($\text{АД}_{\text{сред}}$) по формуле $\text{АД}_{\text{сред}} = 0,42 \times (\text{АД}_{\text{сисст}} - \text{АД}_{\text{диаст}}) + \text{АД}_{\text{диаст}}$;

с) общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТТ) ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Immunochemistry Systems» фирмы «Beckman Coulter» (США),

д) мочевой кислоты (МК) ферментным колориметрическим методом с помощью наборов Test combination Urica-quant фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия),

е) иммунореактивного инсулина (ИРИ) хемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Centaur Advia фирмы «Bayer»,

ф) С-пептида (иммуноферментным методом на диагностических системах фирмы «DSL» (США) с оценкой результатов на спектрофотометре «Multiscan» фирмы Labsystems» (Финляндия);

г) гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) методом катионообменной хроматографии низкого давления на автоматическом анализаторе «Glycomat D55» фирмы «Drew»;

h) показателей, характеризующих структурное и функциональное состояние сердца, исследованных аппаратами «Aloka SSD 630» и «Kontron Sigma 1AC» в секторальном режиме по стандартной методике эхокардиографии:

- средние размеры левого предсердия (СРЛП, см),
- толщину задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ_д, см),
- толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см),
- ударный объем (УО, мл),
- фракцию выброса (ФВ, %),
- конечносистолический и диастолический объемы (КСО, мл; КДО, мл)¹,
- массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г)²,
- индекс относительной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ),
- индекс «объем-масса» (ИОМ = КДО/ММЛЖ., мл/г),
- средние размеры правого предсердия СРПП, см),
- толщину передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ, см);
- передне-задний размер правого желудочка (ПЗРПЖ, см);
- состояние систолической функции левого желудочка (ЛЖ) оценивалось по таким показателям, как ударный объем (УО), фракция выброса (ФВ), индекс объем/масса (ОИМ).

Дополнительно в этом, методом стандартной доплер-кардиографии в секторальном режиме определялись максимальная скорость пассивного (Е) и максимальная скорость активного наполнения левого желудочка (А), их отношение (Е/А), а также время изоволюмического расслабления (IVRT

¹ Рассчитывались автоматически по введенной в программу компьютерной обработки данных формуле L.Teichholz [6]: КСО (мл) = (2,4 + Д) × ДЗ, где V — объем полости в миллилитрах; Д — передне-задний размер полости ЛЖ в период систолы (для КДО - диастолы) в сантиметрах.

² Рассчитывалась по формуле R.V.Devereux [7], рекомендованной американским эхокардиографическим обществом: ММЛЖ = 0,8 × [1,04 × (ТМЖП + КДР + ТЗСЛЖ)³ - (КДР)³] + 0,6.

LV) и время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DT), характеризующие трансмитральный поток и фазовую структуру диастолы левого желудочка.

Контрольную группу составили 36 практически здоровых добровольцев с нормальной массой тела, обследованных по аналогичной схеме.

Обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ «Statistica» (версия 6.0).

Результаты исследования.

При обследовании 52 пациентов с метаболическим синдромом без наличия СД 2 типа была установлена их неоднородность по такому показателю, как гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}), повышение которого свидетельствует о нарушении толерантности к глюкозе. Это послужило основанием для разделения обследованных на две группы: с нормальным значением HbA_{1c} (**группа А**, возраст $45,16 \pm 1,74$ лет) и с повышенным (**группа Б**, возраст $45,14 \pm 1,51$ лет) его уровнем ($5,3 \pm 0,09\%$ и $7,1 \pm 0,2\%$ соответственно, $p = 0,0001$).

Основные характеристики исследованных составляющих МС каждой группы представлены в таблице 1.

Таблица 1

Значения компонентов МС у пациентов с нормальным и повышенным уровнем гликозилированного гемоглобина

Показатель	Группа А (n = 28)	Группа Б (n = 24)
САД, мм рт. ст.	$134,1 \pm 1,52$	$135,7 \pm 1,7$
ДАД, мм рт. ст.	$85,0 \pm 1,27$	$86,0 \pm 0,97$
ИМТ, кг/м ²	$36,6 \pm 1,24$	$34,9 \pm 1,23$
ОТ/ОБ	$0,97 \pm 0,03$	$0,90 \pm 0,01$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,36 \pm 0,18$	$5,7 \pm 0,1$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$0,96 \pm 0,06$	$1,0 \pm 0,07$
Триглицериды, ммоль/л	$1,75 \pm 0,1$	$1,87 \pm 0,1$
Мочевая кислота, ммоль/л	$0,34 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,02$
С-пептид, нг/мл	$2,1 \pm 0,2$	$2,07 \pm 0,1$
ИРИ, мМЕ/л	$29,6 \pm 3,8$	$13,7 \pm 1,65^*$
HbA_{1c} , %	$5,3 \pm 0,09$	$7,1 \pm 0,2^*$
% жира в общей массе тела	$42,2 \pm 0,93$	$41,6 \pm 0,98$

* - $p = 0,003$.

Из полученных результатов следует, что снижение уровня ИРИ у пациентов группы В свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей островкового аппарата поджелудочной железы с развитием нарушения то-

лерантности к глюкозе, которое и проявилось повышением уровня гликозилированного гемоглобина.

Сравнение структурно-функциональных показателей сердца лиц контрольной группы и пациентов с МС (Табл. 2) показало, что увеличение ТМЖП, ПЗРПЖ, ТПСПЖ выявляется при ещё нормальных значениях HbA_{1c} (группа А) и дополняется при повышенных его значениях (группа В) увеличением ТЗСЛЖ_д.

Таблица 2
Структурно-функциональные показатели сердца при МС

Показатель	Контроль (n=36)	Группа А (n=28)	Группа Б (n=24)
СРЛП, см	3,4 ± 0,02	3,53 ± 0,01	3,36 ± 0,04
ТМЖП, см	0,9 ± 0,02	1,06 ± 0,03*	1,07 ± 0,05*
ТЗСЛЖ _д , см	0,94 ± 0,01	0,97 ± 0,03	1,02 ± 0,05*
ММЛЖ, г	155,5 ± 5,2	165 ± 14	150,7 ± 11,4
ОТСЛЖ	0,36 ± 0,005	0,42 ± 0,001	0,40 ± 0,001
СРПП, см	3,2 ± 0,02	3,3 ± 0,01	3,38 ± 0,08
ПЗРПЖ, см	1,93 ± 0,02	2,6 ± 0,01*	2,36 ± 0,07*
ТПСПЖ, см	0,37 ± 0,07	0,40 ± 0,03*	0,43 ± 0,01*
ИОМ, мл/г	0,78 ± 0,01	0,63 ± 0,02*	0,74 ± 0,03

* достоверность различий с группой контроля: $p = 0,01 - 0,001$

Для установления влияния каждого из изучавшихся составляющих МС на структурно-функциональные показатели сердца методом множественной линейной регрессии (в число анализируемых показателей, как зависимых переменных, включались лишь те, которые статистически значимо отличались от контрольных величин).

В результате проведенного таким образом анализа в обеих группах было установлено влияние С-пептида ($r < 0,99$, $p = 0,000002$), ИРИ ($r < 0,95$, $p = 0,0005$), HbA_{1c} ($r < 0,99$, $p = 0,0000001$), МК ($r < 0,99$, $p = 0,00000001$) и ТГ крови ($r < 0,99$, $p = 0,002$), а в группе А – ещё и ОХ ($r < 0,99$, $p = 0,0008$) на такие структурные показатели сердца, как СРЛП, ТМЖП, ТЗСЛЖ, СРПП, ПЗРПЖ, ТПСПЖ, ИОМ. При этом наибольшему влиянию метаболических факторов оказались подвержены ТМЖП, ТЗСЛЖ, СРПП, ПЗРПЖ, ТПСПЖ. Примечательно, что ММЛЖ оказалась независимой от величины изучавшихся составляющих МС, как в группе А, так и в группе Б.

Последующим корреляционным анализом были детализированы взаимосвязи составляющих МС и структурных показателей сердца в обеих группах:

- в группе А выявлена обратная зависимость ОТСЛЖ, СРПП и ПЗРПЖ от уровня ОХ ($r = -0,72$, $p < 0,05$; $r = -0,61$, $p < 0,05$; $r = -0,44$, $p < 0,05$ соответственно), а также СРЛП ($r = -0,82$, $p < 0,05$), ТЗСЛЖ ($r = -0,56$, $p < 0,05$), СРПП ($r = -0,61$, p

< 0,05) и ТПСЖ ($r = -0,72, p < 0,05$) от ЛПВП. ТПСЖ определялась более сложной взаимосвязью с показателями липидного обмена: обратной зависимостью от уровня ОХ ($r = -0,72, p < 0,05$), но прямой связью с ТГ ($r = 0,6, p < 0,05$). Отношения между структурными показателями сердца и МК характеризовались неоднозначностью: обратной зависимостью ТМЖП и ОТСЛЖ ($r = -0,43, p < 0,05$ и $r = -0,70, p < 0,05$) и прямой – с ИОМ ($r = 0,62, p < 0,05$). Что же касается HbA_{1c} , то его значения линейно коррелировали лишь со СРПП ($r = 0,41, p < 0,05$).

Таким образом, структурные изменения сердца в группе А касались преимущественно правых его отделов (СРПП, ПЗРПЖ и ТПСЖ), характеризующаясь большой теснотой линейной связи ПЗРПЖ и ТПСЖ с ТГ и HbA_{1c} , в то время как изменения левых отделов были представлены меньшим числом показателей (СРЛП, ТЗСЛЖ) и обратной их зависимостью от ОХ и ЛПВП.

• в группе Б установлена обратная зависимость ПЗРПЖ от ЛПВП ($r = -0,44, p < 0,05$), при этом имевшая место в группе А отрицательная связь ОТСЛЖ, ТПСЖ с ОХ ослабевала ($r = -0,48, p = 0,05$; $r = -0,41, p = 0,05$), а с такими показателями, как СРПП и ПЗРПЖ, даже исчезала (утрачивалась также связь ТПСЖ, ТМЖП, ОТСЛЖ с ТГ и МК, равно как и СРПП с HbA_{1c}). Было, однако, отмечено появление прямой зависимости ТМЖП ($r = 0,51, p < 0,05$) и ТЗСЛЖ ($r = 0,45, p = 0,05$) от уровня ОХ, а также СРПП, ПЗРПЖ и ТПСЖ от уровня С-пептида ($r = 0,45, p = 0,05$; $r = 0,49, p = 0,05$; и $r = 0,78, p = 0,05$ соответственно). Обращало также внимание, что ИОМ, линейно коррелировавший в группе А с МК, приобретал обратную зависимость от уровня С-пептида ($r = -0,46, p = 0,05$).

Из результатов анализа следует, что в группе В констатирована тенденция к нарастанию изменения правых отделов сердца, характеризовавшаяся увеличением ТПСЖ, СРПП, ПЗРПЖ, которые прямо зависели от уровня С-пептида (при одновременном ослаблении влияния ТГ, ОХ, ЛПВП и МК). Изменения левых отделов сердца (ТЗСЛЖ и ТМЖП) находились в прямой связи с уровнем ОХ, а ИОМ и ОТСЛЖ – в обратной зависимости от С-пептида и МК.

Сравнение показателей систолической функции левого желудочка (ЛЖ) пациентов с МС и лиц контрольной группы (Табл. 3) выявило достоверное снижение лишь ударного объема.

Таблица 3

**Показатели систолической функции левого желудочка
при МС и лиц контрольной группы**

Показатель	Контроль (n=36)	Группа А (n= 28)	Группа Б (n= 24)
УО, мл	74,2 ± 1,9	63,3 ± 4,1*	65,1 ± 1,4*
ФВ, %	62,0 ± 1,2	59,7 ± 1,5	63,4 ± 1,4

* Степень достоверности различий с группой контроля: $p = 0,01 - 0,008$

Следующим этапом исследования было изучение диастолической функции ЛЖ в каждой из групп (Табл. 4).

Таблица 4

Показатели диастолической функции левого желудочка при МС

Показатель	Контроль (n = 36)	Группа А (n = 28)	Группа В (n = 24)
IVRT LV, с	0,07 ± 0,0002	0,08 ± 0,0005*	0,08 ± 0,0004*
DT, с	0,18 ± 0,001	0,19 ± 0,001	0,18 ± 0,002
Е, мл/с	0,72 ± 0,01	0,62 ± 0,04*	0,62 ± 0,03*
А, мл/с	0,45 ± 0,09	0,64 ± 0,02*	0,43 ± 0,04
Е/А	1,56 ± 0,01	0,96 ± 0,09*	1,3 ± 0,07*

* Степень достоверности различий с группой контроля: $p = 0,01 - 0,001$

При анализе результатов исследования пяти основных показателей установлено, что характер их изменений указывает на формирование диастолической дисфункции ЛЖ:

- в группе А установлено **удлинение IVRT LV**, прямо коррелировавшее с АД_{ср} ($r = 0,65, p < 0,05$), с ИМТ ($r = 0,65, p < 0,05$), с HbA_{1c} ($r = 0,41, p < 0,05$), МК ($r = 0,72, p < 0,05$) и отрицательно – с ЛПВП ($r = -0,67, p < 0,05$), а также **снижение пика Е**, прямо зависившее от ЛПВП ($r = 0,50, p < 0,05$), но обратно – от АД_{ср} ($r = 0,-64, p < 0,05$), С-пептида ($r = -0,53, p < 0,05$), ИМТ ($r = -0,52, p < 0,05$), ОХ ($r = -0,44, p < 0,05$) и ТГ ($r = -0,59, p < 0,05$), **увеличение пика А** с прямой корреляционной зависимостью от АД_{ср} ($r = 0,64, p < 0,05$), ИМТ ($r = 0,89, p < 0,05$), МК ($r = 0,55, p < 0,05$), но отрицательной – от ЛПВП ($r = -0,50, p < 0,05$), а также уменьшение **отношения Е/А** ($0,96 ± 0,09$ против $1,56 ± 0,01$ в группе контроля), отрицательно коррелировавшее с АД_{ср} ($r = -0,73, p < 0,05$), С-пептида ($r = -0,52, p < 0,05$) и ТГ ($r = -0,46, p < 0,05$), но положительно – с МК ($r = 0,43, p < 0,05$). Выявленные изменения соответствует критериям I степени диастолической дисфункции левого желудочка («нарушение расслабления» по Ф.Т.Агееву).

- в группе В – выявлено **удлинение IVRT LV**, прямо коррелировавшее с HbA_{1c} ($r = 0,57, p < 0,05$) и отрицательно – с ЛПВП ($r = -0,48, p < 0,05$); **пик Е** оставался сниженным и отрицательно коррелировавшим не только с ОХ ($r = -0,41, p < 0,05$), ТГ ($r = -0,52, p < 0,05$), но и МК ($r = -0,53, p < 0,05$); **снижение пика А** прямо зависело от ИМТ ($r = 0,62, p < 0,05$), ОХ ($r = 0,46, p < 0,05$), С-пептида ($r = 0,51, p < 0,05$), но отрицательно коррелировало с уровнем ЛПВП ($r = -0,64, p < 0,05$); **увеличение отношения Е/А** ($1,3 ± 0,07$ против $1,56 ± 0,01$ в группе контроля) сопровождалось обратной корреляционной зависимостью от ОХ ($r = -0,45, p < 0,05$) и HbA_{1c} ($r = -0,60, p < 0,05$). Характер изменений изучавшихся показателей отражает состояние диастоли-

ческой дисфункции левого желудочка II степени -«псевдонормальная» по Ф.Т.Агееву [8].

Обсуждение результатов.

Результаты исследования позволяют утверждать, что механизм ремоделирования миокарда обусловлен, в первую очередь, нарушением углеводного обмена и это подтверждается прямой корреляционной зависимостью между гликозилированным гемоглобином (даже при относительно нормальных его значениях) и СРПП в группе А, а также между уровнем С-пептида и СРПП, ПЗРПЖ и ТПСРЖ в группе В. Однако, этим фактом не исчерпываются механизмы формирования диастолической дисфункции у пациентов с МС. Особое место в формировании ремоделирования сердца у пациентов с МС принадлежит нарушениям липидного обмена, которые могут быть проявлением генетической предрасположенности, так и расстройствам углеводного обмена, что подтверждается обратной корреляционной зависимостью уровня ЛПВП и структурных показателей сердца в группе А и прямой зависимостью уровня ОХ от выраженности структурных изменений миокарда в группе В. Если связь нарушений диастолической функции миокарда с ИМТ можно объяснить уже доказанным фактом хронической перегрузки миокарда избыточной массой тела, формирующейся на фоне компенсаторной гиперсимпатикотонии [9,10], то в проведенном нами исследовании было доказано, что развитие диастолической дисфункции коррелирует с уровнем гликозилированного гемоглобина в обеих группах и уровнем С-пептида в группе А.

Особого внимания заслуживает наличие корреляции между уровнем МК и повышением IVRT LV в А в *группе А* и снижение в *группе В*, свидетельствующее о влиянии уровня МК на выраженность диастолической дисфункции миокарда и может быть объяснено нарушением реологии и агрегации крови под влиянием МК [11].

Выводы:

1. Характер структурно-функциональных нарушений сердца при полном метаболическом синдроме позволяет выделить стадийность развития последнего: 1 стадия – без нарушения толерантности к глюкозе, 2 стадия – с нарушением толерантности к глюкозе, 3 стадия – с наличием СД 2 типа.
2. Ремоделирование миокарда (преимущественно правых отделов сердца) выявляется у пациентов с МС ещё на стадии компенсации углеводного обмена, обратно коррелируя с ЛПВП.
3. Присоединение к признакам МС нарушения толерантности к глюкозе усугубляет выраженность структурно-функциональных изменений сердца с вовлечением в процесс левого желудочка сердца, прямо коррелируя с ОХ и С-пептидом.

4. Проявление диастолической дисфункции сердца при МС выявляется ещё до нарушения углеводного обмена (I степень диастолической дисфункции) и усиливается при его появлении (II степень диастолической дисфункции), прямо коррелируя с уровнем гликозилированного гемоглобина и мочевой кислоты.

Список литературы

1. Despres J.-P. The impact of orlistat on the multifactorial risk profile of abdominally obese patients. /Presented at the 59th Annual Meeting of the American Diabetes Association (ADA); 19-22 June, 1999; San Diego, USA.
2. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J.L., McCormack J.G. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions Potential for pharmacological interventions. //Cardiovasc. Res. – 1997. – 33: 243 – 257.
3. Bray G.A. Health hazards associated with overweight. In: Contemporary diagnosis and management of obesity. /Bray G.A. (ed.), 1998, 68-103.
4. Кузин А.И., Ленгин Ю.А. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. – Челябинск, 2001 г. – 96 с.
5. Haffner S.M., D'Agostino R., Mykkänen L. et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes // Diabetes Care.- 1999. – V.24.- № 4 – P. 562-568.
6. Teicholtz L.E., Kruehen T., Herman M.V., Gorlin R.. Problems in echocardiographic volume determination //Am. J. Cardiol. -1976. – Vol. 37. – P. 7-11.
7. Devereux R.B. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M., Lutas. //Am. J. Cardiol. – 1986 – V.57. – P. 450-458.
8. Агеев Ф.Т. Эволюция представлений о диастолической функции сердца // www.nedug.ru.
9. Camps M.A., Castello P., Munoz M. et al. Effect of diabetes and fasting on GLUT 4 (muscle fat) glucose transporter expression in insulin sensitive tissues. //Biochem. J. – 1992. – 282: 765-772.
10. Cross H., Radda G., Clarke K. The role of Na⁺/K⁺ATPase activity during low flow ischemia in preventing myocardial injury: a ³¹P ²³Na and ⁸⁷Rb NMR spectroscopic study. //Magn. Reson. Med. – 1995. – 34: 673-685.
11. Daskalopoulou S.S. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. //Kidney Int. – 2004; 66 (4): 1714–1715.