



Коронарный атеросклероз у мужчин с метаболическим синдромом: факторы риска, роль миокардиальных цитопротекторов

Д. М. Рудакова^{1, 2}, Н. Г. Веселовская^{1, 3}, Г. А. Чумакова^{1, 3}

¹ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

² Алтайская краевая клиническая больница, г. Барнаул

³ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

Цель исследования: изучение факторов риска (ФР) коронарного атеросклероза у мужчин с метаболическим синдромом (МС) и оценка эффективности препарата триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения на фоне МС.

Дизайн: рандомизированное проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 82 мужчины с МС в возрасте 39–73 лет (в среднем 56,42 ± 7,3 года). Группу 1 (n = 40) составили пациенты с МС, стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) и коронарным атеросклерозом по данным коронароангиографии; группу 2 (n = 42) — пациенты с МС, не имеющие стенокардии напряжения и признаков коронарного атеросклероза по данным мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий. В группе 1 был проведен дополнительный анализ эффективности триметазидина после 3 месяцев приема.

Результаты. У пациентов группы 1 выявлены более высокие индексы НОМА-IR (4,07 ± 0,16 против 2,36 ± 0,10 усл. ед.), уровни инсулина (13,40 ± 0,40 мкМЕ/мл против 9,08 ± 0,50 мкМЕ/мл; для обоих показателей p < 0,001), аполипопротеина В (114,62 ± 5,30 мг/дл против 90,47 ± 3,40 мг/дл), липопротеина а (ЛП-а) (48,81 ± 6,40 мг/дл против 39,13 ± 4,20 мг/дл), интерлейкина 6 (6,35 ± 0,31 пг/л против 3,45 ± 0,02 пг/л), фактора некроза опухоли α — (5,5 ± 0,36 пг/мл против 3,41 ± 0,2 пг/мл), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) (8,78 ± 0,43 мг/л против 6,44 ± 0,4 мг/л; для всех случаев p < 0,05) и более низкие показатели аполипопротеина А1 (84,27 ± 2,80 мг/дл против 98,16 ± 4,10 мг/дл; p < 0,05) и апелина (0,17 ± 0,15 пг/л против 0,46 ± 0,15 пг/л; p < 0,001), чем в группе 2. У больных группы 1, принимавших триметазидин, через 3 месяца отмечали уменьшение частоты приступов стенокардии и потребности в приеме короткодействующих нитратов, более низкий ФК стенокардии напряжения и более высокую толерантность к физической нагрузке (для всех показателей p < 0,05) при проведении велоэргометрии, чем в группе пациентов, не принимавших данный препарат.

Заключение. У пациентов с МС развитие коронарного атеросклероза было связано с более высокими уровнями таких показателей инсулинорезистентности, как инсулин и индекс НОМА-IR, а также более значимым увеличением содержания провоспалительных цитокинов, вчСРБ и низким уровнем апелина. Имеют значение концентрации аполипопротеинов и ЛП-а. Применение триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК на фоне МС оказалось эффективным.

Ключевые слова: метаболический синдром, коронарный атеросклероз, факторы риска, триметазидин.

Coronary Atherosclerosis in Men with Metabolic Syndrome: Risk Factors and the Role of Myocardial Cytoprotective Agents

D. M. Rudakova^{1, 2}, N. G. Veselovskaya^{1, 3}, G. A. Chumakova^{1, 3}

¹ Altai State Medical University, Barnaul

² Altai Territorial Clinical Hospital, Barnaul

³ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo

Study Objective: To study risk factors (RF) for coronary atherosclerosis in men with metabolic syndrome (MetS) and assess the efficacy of trimetazidine in patients with stable, effort-induced angina and MetS.

Study Design: This was a randomized prospective study.

Materials and Methods: Eighty-two men with MetS, aged 39 to 73 (mean age 56.42 ± 7.3), were included in the study. Group I consisted of 40 patients with MetS, grade II or III effort-induced angina, and coronary atherosclerosis diagnosed by coronary angiography. Group II was made up of 42 patients with MetS who did not have effort-induced angina or coronary atherosclerosis (based on multi-slice spiral computed tomography of the coronary arteries). Additional analysis of Group I was done to assess the efficacy of treatment with trimetazidine for three months.

Study Results: The following parameters were higher in Group I than in Group II: HOMA-IR (4.07 ± 0.16 vs. 2.36 ± 0.10 conventional units), insulin (13.40 ± 0.40 μIU/mL vs. 9.08 ± 0.50 μIU/mL; p < 0.001 for both comparisons), apolipoprotein B (114.62 ± 5.30 mg/dL vs. 90.47 ± 3.40 mg/dL), lipoprotein (a) (Lp(a)) (48.81 ± 6.40 mg/dL vs. 39.13 ± 4.20 mg/dL), interleukin-6 (6.35 ± 0.31 pg/L vs. 3.45 ± 0.02 pg/L), tumor necrosis factor-α (5.5 ± 0.36 pg/mL vs. 3.41 ± 0.2 pg/mL), and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) (8.78 ± 0.43 mg/L vs. 6.44 ± 0.4 mg/L; p < 0.05 for all comparisons). The following parameters were lower in Group I than in Group II: apolipoprotein A1 (84.27 ± 2.80 mg/dL vs. 98.16 ± 4.10 mg/dL; p < 0.05) and apelin (0.17 ± 0.15 pg/L vs. 0.46 ± 0.15 pg/L; p < 0.001). After three months of treatment with trimetazidine, Group I patients had a lower frequency of angina attacks, less need for short-acting nitrates, a lower class of effort-induced angina, and higher exercise tolerance as assessed by a stationary bicycle exercise test (p < 0.05 for all comparisons), than patients in the group who did not take trimetazidine.

Веселовская Надежда Григорьевна — д. м. н., старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ; доцент кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: nadezhda100@rambler.ru

Рудакова Диана Михайловна — врач-кардиолог высшей категории, заместитель главного врача по лечебной работе КГБУЗ «Алтайская ККБ»; аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Чумакова Галина Александровна — д. м. н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru



Conclusion: In patients with MetS the development of coronary atherosclerosis is associated with higher insulin resistance, higher levels of insulin and HOMA-IR, significantly higher levels of proinflammatory cytokines and hsCRP, and lower levels of apelin. Apolipoprotein and Lp(a) levels also play a role. Trimetazidine is effective in patients with grade II or III stable effort-induced angina and MetS.

Keywords: metabolic syndrome, coronary atherosclerosis, risk factors, trimetazidine.

Проблема метаболических нарушений при ожирении стала причиной создания более 20 лет назад диагностических критериев метаболического синдрома (МС). Продолжающийся до настоящего времени интерес к МС связан с высоким риском развития атеросклероза [1–3]. Тем не менее в последние годы появились публикации с критическим отношением к МС как к самостоятельному диагнозу, связанному с сердечно-сосудистым риском. Так, в одном из исследований в Германии наличие МС не ассоциировалось с риском рестеноза коронарных артерий (КА) после их стентирования [4]. В другом исследовании, проведенном в Италии, МС не был связан с риском повторных сердечно-сосудистых событий после реваскуляризации миокарда [5].

Считается, что причина таких противоречивых результатов исследований при МС заключается в том, что основной критерий МС — абдоминальное ожирение, определенное по окружности талии, — далеко не всегда отражает наличие висцерального ожирения, а иногда указывает только на подкожное ожирение в зоне измерения. При этом могут отсутствовать провоспалительная и проатерогенная нейрогормональная активность висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и связанные с ней сердечно-сосудистые риски.

Важным направлением в современной кардиологии является поиск факторов риска (ФР), связывающих ожирение, МС и коронарный атеросклероз, с целью своевременного выявления групп высокого риска и назначения профилактических мер.

Современные рекомендации по лечению пациентов с ИБС в качестве препаратов второго ряда рассматривают метаболические цитопротекторы, защищающие клетки миокарда от гибели в период ишемии [6, 7]. Большое число проведенных исследований и метаанализов показывает, что миокардиальный цитопротектор триметазидин оказывает выраженное антиангинальное действие и улучшает качество жизни больных со стенокардией напряжения [8–10]. В настоящее время нет данных по эффективности применения новой формы триметазидина — Предуктала ОД 80 мг — у пациентов со стабильной стенокардией напряжения на фоне МС.

Цель исследования: изучить ФР коронарного атеросклероза у мужчин с МС и оценить эффективность новой формы триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения на фоне МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 170 мужчин, поступивших в Алтайский краевой кардиологический диспансер в 2017 г. с неуточненным болевым синдромом в грудной клетке с целью верификации диагноза стенокардии. В исследование включали только больных с ранее диагностированной гипертонической болезнью I–II стадии, абдоминальным ожирением и хотя бы еще одним из других дополнительных критериев МС (Всероссийское научное общество кардиологов, 2009). Всем пациентам проводилась велоэргометрия (ВЭМ) и при положительном тесте — коронароангиография (КАГ), а при отрицательном — мультиспиральная КТ КА (МСКТ КА).

Таким образом, в исследование были включены 82 мужчины с МС в возрасте 39–73 лет (в среднем — $56,42 \pm 7,3$ года). Группу 1 (n = 40) составили пациенты с МС, клиническими признаками стенокардии напряжения II–III функционального класса (ФК) и коронарным атеросклерозом по данным

КАГ, группу 2 (n = 42) — больные с МС, не имеющие клинических проявлений стенокардии напряжения и признаков коронарного атеросклероза по данным МСКТ КА.

Поскольку на фоне назначенной антиангинальной терапии у пациентов группы 1 сохранялись приступы стенокардии, было принято решение провести дополнительный анализ и оценить антиангинальную эффективность триметазидина (препарат Предуктал ОД 80 мг), в связи с чем пациенты группы 1 методом случайной выборки были разделены на две подгруппы: подгруппа ОД+ (n = 20) — получавшие данный препарат утром, подгруппа ОД– (n = 20) — пациенты, его не принимавшие. Эффективность препарата оценивали через 3 месяца лечения по клиническим данным и результатам нагрузочных тестов.

ВЭМ проводили всем пациентам при отсутствии противопоказаний при включении в исследование и в группе 1 через 3 месяца наблюдения на фоне лечения. Критериями прекращения пробы были развитие типичного приступа стенокардии, горизонтальное или косонисходящее смещение сегмента ST больше 1 мм от изолинии, инверсия зубца T, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, снижение АД во время нагрузки на 20 мм рт. ст. или повышение АД, превышающее исходное на 50%, появление слабости, головокружения, одышки, невозможность продолжения пробы в связи с усталостью пациента или при достижении субмаксимальной ЧСС. Критериями стенокардии считали только сочетание нарастающих ангинозных болей с типичной депрессией сегмента ST, описанной выше.

Селективная КАГ с определением протяженности и диаметра пораженных сосудов проводилась на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Делали пункцию бедренной или лучевой артерии под местной анестезией по методу Сельдингера с установкой интродьюсера 6–7 Fr. На одну съемку вводили от пяти до восьми миллилитров контрастного вещества.

При МСКТ КА визуализировали коронарные сосуды с определением индекса коронарного кальция на мультиспиральном рентгеновском компьютерном томографе Aquilion-64 (Toshiba, Япония) с обработкой данных на рабочей станции VITREA.

Всем пациентам была проведена оценка основных метаболических ФР: уровней глюкозы крови, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП, ХС ЛПНП. У всех больных оценивали также дополнительные метаболические ФР. Содержание аполипопротеина А1 (АпоА1), аполипопротеина В (АпоВ) и липопротеина а (ЛП-а) определяли с использованием метода, основанного на измерении иммунопреципитации, усиленной полиэтиленгликолем, при 340 нм на аналитической биохимической платформе Modular SWA (Roche, США). Уровень инсулина в сыворотке измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США). Для оценки степени резистентности к инсулину использовалась малая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment) с определением индекса HOMA-IR, который вычисляли по формуле:

$$[\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)}] / 22,5.$$

Концентрации цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 в сыворотке крови измеряли методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), высокочувствительного

СРБ (вчСРБ) — методом иммунопреципитации с латексным усилением с помощью наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе. Уровень апелина в плазме крови определяли с применением иммуноферментного анализа реагентами Bender Med System (Австрия) на иммунохимическом автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens).

Методы статистического анализа. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистического пакета Statistica 10. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего, а также коэффициента вариации, медианы, определение 25-го и 75-го перцентилей. Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$, где M — среднее, а SD — стандартное отклонение.

Для сравнения двух независимых групп использовался метод Манна — Уитни, для сравнения центральных параметров двух зависимых групп (до и после лечения) — метод Вилкоксона. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы риска коронарного атеросклероза у пациентов с метаболическим синдромом

Прежде всего были сопоставлены исходные клинические характеристики пациентов групп 1 и 2 (табл. 1).

Группы значимо не отличались по возрасту, курению, отягощенной наследственности, параметрам ожирения и исходным цифрам АД.

Несмотря на то что мужчины обеих групп имели МС и не отличались по основным клиническим характеристикам, в группе 1 у пациентов был верифицирован коронарный атеросклероз, подтвержденный результатами КАГ, а в группе 2 нет. В связи с этим нами был проведен анализ основных и дополнительных метаболических ФР в группах сравнения (табл. 2).

Группы сравнения не отличались по основным показателям липидного спектра крови: ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП. Но в группе 1 были выявлены более высокие концентрации АпоВ, ЛП-а и более низкий уровень АпоА1 (для всех показателей $p < 0,05$). Как показано ранее, ЛП-а участвует в процессе сосудистого воспаления, индуцируя экспрессию молекул адгезии на эндотелий сосудов, хемотаксис моноцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток, тем самым потенцируя развитие и прогрессирование атеросклероза [11]. Кроме того, обнаружено, что ЛП-а стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов сосудистым эндотелием [12].

При сравнении показателей углеводного обмена (табл. 3) было выявлено, что в группе 1 более высокие уровень инсулина и индекс НОМА-IR. Известно, что одним из важнейших патогенетических механизмов, связывающим ожирение и метаболические нарушения с коронарным атеросклерозом, является инсулинорезистентность. У пациентов с гиперинсулинемией отмечается высокая постпрандиальная дислипидемия, которая играет важную роль в формировании атеросклероза. Так, в одном из исследований у бессимптомных пациентов инсулинорезистентность ассоциировалась с коронарным атеросклерозом независимо от других ФР [13]. Кроме того, ранее было обнаружено, что показатели инсулинорезистентности связаны с эпикардальным ожирением и коронарным атеросклерозом [14].

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в группах исследования

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 42)
Возраст, годы	56,63 ± 0,9	58,79 ± 1,2
Окружность талии, см	110,03 ± 1,6	108,62 ± 1,1
Окружность бедер, см	102,40 ± 1,2	99,86 ± 0,6
Индекс массы тела, кг/м ²	32,36 ± 0,6	31,13 ± 0,4
Табакокурение, n (%)	14 (35,0)	19 (45,2)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	168,30 ± 13,9	161,20 ± 13,4
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	99,30 ± 12,4	96,90 ± 12,1
Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	13 (32,5)	10 (23,8)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности (по New York Heart Association)	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,6

Таблица 2

Сравнительная характеристика липидного спектра крови в группах исследования

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 42)
Общий холестерин, ммоль/л	6,84 ± 0,20	5,16 ± 0,20
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	4,81 ± 0,20	3,45 ± 0,16
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,0 ± 0,00	1,02 ± 0,04
Триглицериды, ммоль/л	3,16 ± 0,20	3,02 ± 0,13
Аполипопротеин А1, мг/дл	84,27 ± 2,80*	98,16 ± 4,10
Аполипопротеин В, мг/дл	114,62 ± 5,30*	90,47 ± 3,40
Липопротеин а, мг/дл	48,81 ± 6,40*	39,13 ± 4,20

* $P < 0,05$.

Таблица 3

Показатели углеводного обмена в группах исследования

Показатели	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 42)
Глюкоза, ммоль/л	5,80 ± 0,11	5,87 ± 0,12
Инсулин, мкМЕ/мл	13,40 ± 0,40*	9,08 ± 0,50
НОМА-IR, усл. ед	4,07 ± 0,16*	2,36 ± 0,10

* $P < 0,001$.

Далее в группах сравнения был проведен анализ содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО-α) и вчСРБ.

В нашем исследовании в группе 1 определялись более высокие показатели ФНО-α и ИЛ-6, чем в группе 2 (5,5 ± 0,36 пг/мл против 3,41 ± 0,2 пг/м и 6,35 ± 0,31 пг/л против 3,45 ± 0,02 пг/л соответственно, для обоих случаев $p < 0,05$).

ФНО-α, секретируемый ВЖТ, в том числе периваскулярной, ингибирует фермент NO-синтетазу, снижает концентрацию

оксида азота в сосудистой стенке и способствует прогрессированию атеросклероза. Несколько исследований показали увеличение концентрации ФНО-α у пациентов с ожирением и СД 2 типа [15, 16]. В одном из исследований полиморфизм гена ФНО-α был связан с увеличением риска ИБС [17].

ИЛ-6 — многофункциональный цитокин, продуцируется многими клетками в организме, включая адипоциты ВЖТ, которые синтезируют до 35% циркулирующего в плазме ИЛ-6 [18]. Ожирение ассоциируется с увеличением уровня ИЛ-6 в организме, тогда как снижение веса приводит к уменьшению его концентрации.

Известно, что ИЛ-6 совместно с другими цитокинами является медиатором атеротромбоза, синтеза металлопротеиназа, окисления липидов [19]. В одном из исследований у пациентов с МС ИЛ-6 был предиктором наличия эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости артериальной стенки [20]. В другом исследовании провоспалительные цитокины были связаны с прогрессированием коронарного атеросклероза и развитием сердечно-сосудистых осложнений [21].

В группе 1 был выше уровень вЧСРБ: $8,78 \pm 0,43$ мг/л против $6,44 \pm 0,4$ мг/л в группе 2 ($p < 0,05$).

СРБ — один из основных маркеров хронического воспаления и непосредственно участвует в прогрессировании атеросклероза КА [22]. Выявлено, что ВЖТ стимулирует синтез СРБ [23]. Ранее была найдена связь СРБ с атеросклеротическим поражением как коронарных, так и других периферических артерий [24]. Доказано, что СРБ и окисленные ХС ЛПНП непосредственно связаны с воспалительным повреждением артерий при ИБС [25].

В последнее время все больше научных работ подтверждают, что одним из основных механизмов, ведущих к развитию атеросклероза у пациентов с ожирением и МС, является специфическая гормональная активность ВЖТ, адипоциты которой продуцируют десятки биологически активных веществ, принимающих участие в процессах формирования эндотелиальной дисфункции, тромбообразования и в атерогенезе. Один из таких адипокинов — апелин, представляющий собой пептид, идентифицированный как лиганд для ангиотензинподобных рецепторов 1, который в основном секретируется эндотелиальными клетками и адипоцитами жировой ткани. Данные о роли апелина в риске развития ИБС и сердечно-сосудистых осложнений в литературе противоречивы, нет сведений о связи апелина и коронарного атеросклероза у пациентов с МС.

Нами проведен анализ уровня апелина у пациентов с МС и ИБС (группа 1) и пациентов без с МС и ИБС (группа 2). В группе 1 содержание апелина было статистически значимо ниже и составило $0,17 \pm 0,15$ пг/л, а в группе 2 — $0,46 \pm 0,15$ пг/л ($p < 0,001$).

Из результатов экспериментальных работ следует, что лечение больных с ожирением апелином приводит к снижению концентрации инсулина в крови, улучшению усвоения глюкозы и активации липолиза. В ряде исследований продемонстрировано, что при ожирении и СД 2 типа плазменный уровень апелина, а также экспрессия гена апелина в жировой ткани увеличиваются [26, 27]. Несмотря на это, в работе [28] авторы после обследования 290 мужчин обнаружили, что ожирение не было связано с увеличением концентрации апелина.

В исследовании [29] уровень апелина в плазме у пациентов с атеросклерозом КА был значительно ниже, чем у пациентов без коронарного атеросклероза. Данные результаты были подтверждены и другими исследованиями, проводимыми среди больных со стабильной стенокардией, у которых содержание апелина в плазме крови отрицательно коррели-

ровало со степенью поражения коронарного русла атеросклерозом. В нашем исследовании у пациентов со стенокардией и коронарным атеросклерозом на фоне МС уровень апелина был значимо ниже, чем у пациентов без коронарного атеросклероза, причем при наличии в обеих группах признаков МС.

Таким образом, в нашем исследовании наличие коронарного атеросклероза у пациентов с МС было связано с инсулинорезистентностью, высокими концентрациями АроВ, ЛП-а, провоспалительных цитокинов, вЧСРБ и низкими уровнями АпоА1 и апелина.

Оценка эффективности антиангинальной терапии триметазидином у пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса на фоне метаболического синдрома

Механизм антиангинального действия триметазида обусловлен прямым влиянием на выработку во время эпизодов ишемии митохондриями кардиомиоцитов АТФ — универсального источника энергии для всех биохимических процессов [8, 30]. Сохранение клетками способности синтезировать АТФ в условиях ишемии предотвращает возникновение «энергетического кризиса» и обеспечивает осуществление активного переноса молекул через мембраны, поддерживает трансмембранный электрический потенциал и сократительную способность миокарда, снижает вероятность наступления некроза и апоптоза кардиомиоцитов. Важно, что ни один из механизмов, на которые влияет триметазидин, не пересекается с механизмами действия антиангинальных препаратов первого выбора.

В нашем исследовании был проведен анализ эффективности антиангинальной терапии у пациентов группы 1 со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК на фоне МС. С этой целью методом случайной выборки из участников группы 1 были сформированы две подгруппы: ОД+ и ОД-. Исходная клиническая характеристика подгрупп представлена в таблице 4.

Таблица 4

Клиническая характеристика подгрупп сравнения

Показатели	Подгруппа ОД+ (n = 20)	Подгруппа ОД- (n = 20)
Возраст, годы	$56,44 \pm 4,80$	$58,35 \pm 6,40$
Функциональный класс стенокардии напряжения	$2,7 \pm 0,80$	$2,8 \pm 1,10$
Число приступов стенокардии в неделю	$4,5 \pm 1,20$	$3,8 \pm 1,40$
Количество таблеток нитроглицерина в неделю, шт.	$5,54 \pm 1,22$	$5,13 \pm 1,45$
Тест с 6-минутной ходьбой, м	$324,57 \pm 57,86$	$387,32 \pm 51,64$
Пороговая мощность при велоэргометрии, Вт	$79,34 \pm 16,89$	$82,45 \pm 15,91$
Частота сердечных сокращений по электрокардиограмме, в минуту	$78,56 \pm 23,43$	$76,23 \pm 21,43$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$165,49 \pm 13,78$	$167,57 \pm 13,67$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$98,34 \pm 12,45$	$94,56 \pm 14,93$

Таблица 5

**Медикаментозная терапия
в подгруппах сравнения, n (%)**

Группы препаратов	Подгруппа Од+ (n = 20)	Подгруппа Од- (n = 20)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	16 (80)	14 (70)
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	3 (15)	5 (25)
β-адреноблокаторы	18 (90)	17 (85)
Антагонисты кальция	12 (60)	14 (70)
Диуретики	15 (75)	16 (80)
Статины	20 (100)	20 (100)
Нитраты	8 (40)	6 (30)
Ацетилсалициловая кислота	20 (100)	20 (100)

По основным исходным параметрам подгруппы сравнения значимо не отличались.

Все пациенты получали стандартную терапию, согласно существующим рекомендациям (табл. 5), значимых отличий не было.

Всем участникам подгруппы Од+ помимо стандартной терапии был назначен триметазидин в дозе 80 мг утром.

Через 3 месяца пациенты были приглашены для оценки основных клинических параметров и показателей ВЭМ в динамике. Клиническая характеристика подгрупп сравнения через 3 месяца лечения представлена в таблице 6.

Частота приступов стенокардии и потребность в приеме короткодействующих нитратов в подгруппе Од+ стали значимо ниже, чем в группе Од-. При этом в подгруппе Од+ уменьшился ФК стенокардии напряжения. В данной подгруппе также отмечались более высокая толерантность к физической нагрузке при проведении ВЭМ и большее количество пройденных метров в тесте с 6-минутной ходьбой.

Таким образом, терапия триметазидином в течение 3 месяцев у пациентов со стенокардией напряжения II–III ФК на фоне МС приводила к более значимому улучшению

ЛИТЕРАТУРА

- Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2006; 119(10): 812–9.
- Gami A. S., Witt B. J., Howard O. E., Erwin P. J., Gami L. A., Somers V. K. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49(4): 403–14.
- Mamedov M., Suslonova N., Lisenkova I., Tokareva Z. N., Evdokimova A. A., Shalnova S. A. et al. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2007; 4(suppl.): S46–7.
- Hoffmann R., Stellbrink E., Schröder J., Grawe A., Vogel G., Blindt R. et al. Impact of the metabolic syndrome on angiographic and clinical events after coronary intervention using bare-metal or sirolimus-eluting stents. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100(9): 1347–52.
- Canibus P., Faloia E., Piva T., Muçai A., Serenelli M., Perna G. P. et al. Metabolic syndrome does not increase angiographic restenosis rates after drug-eluting stent implantation. *Metabolism.* 2008; 57(5): 593–7.
- Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Стэг Ф. Г., Форд Й. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология.* 2008; 48(13): 28–33. [Shal'nova S. A., Oganov R. G., Steg F. G., Ford I. Sovremennaya real'nost' po dannym vseirnogo registra CLARIFY. *Kardiologiya.* 2008; 48(13): 28–33. (in Russian)]

Таблица 6

**Клиническая характеристика подгрупп
сравнения через 3 месяца лечения**

Показатели	Подгруппа Од+ (n = 20)	Подгруппа Од- (n = 20)
Функциональный класс стенокардии напряжения	1,6 ± 0,80*	2,2 ± 1,10
Число приступов стенокардии в неделю	1,3 ± 1,20*	2,4 ± 1,40
Количество таблеток нитроглицерина в неделю, шт.	1,3 ± 1,22*	3,4 ± 1,45
Тест с 6-минутной ходьбой, м	532,56 ± 39,67*	412,03 ± 35,91
Пороговая мощность при велоэргометрии, Вт	112,4 ± 23,41*	92,4 ± 17,89
Частота сердечных сокращений по электрокардиограмме, в минуту	64,76 ± 12,37	63,87 ± 23,14
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	134,54 ± 18,65	132,62 ± 16,72
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	84,34 ± 12,43	83,59 ± 13,19

* P < 0,05.

всех основных клинических показателей эффективности лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важной целью диагностики метаболического синдрома (МС) в клинической практике является выявление пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. В нашем исследовании у пациентов с МС коронарный атеросклероз ассоциировался с наличием инсулинорезистентности, дислипотеинемией, высокой провоспалительной активностью плазмы и низким уровнем аполипопротеина А, что, возможно, связано с более высокой нейрогуморальной активностью висцеральной жировой ткани в данной группе.

Применение препарата триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса на фоне МС оказалось эффективным.

- Кардиология.* 2008; 48(13): 28–33. [Shal'nova S. A., Oganov R. G., Steg F. G., Ford I. Sovremennaya real'nost' po dannym vseirnogo registra CLARIFY. *Kardiologiya.* 2008; 48(13): 28–33. (in Russian)]
- Task Force Members; Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013; 34(38): 2949–3003.
 - Глезер М. Г., Сагитов Р. Т. Приверженность больных со стабильной стенокардией к терапии Предукталом МВ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования ЭФФЕКТ. *Кардиология.* 2012; 52(11): 4–11. [Glezer M. G., Saigitov R. T. Priverzhennost' bol'nykh so stabil'noi stenokardiei k terapii Preduktalom MV i ee svyaz' s chastotoi obrashchenii za meditsinskoi pomoshch'yu po ekstrennym pokazaniyam: rezul'taty issledovaniya EFFEKT. *Kardiologiya.* 2012; 52(11): 4–11. (in Russian)]
 - Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: 8–14.
 - Marzilli M., Klein W. Efficacy of tolerability of trimetazidine in stable angina: A meta-analysis of randomized, double-blind controlled trial. *Coron. Artery Dis.* 2003; 14(2): 171–9.

11. Ichikawa T., Unoki H., Sun H., Shimoyamada H., Marcovina S., Shikama H. et al. Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo(a) transgenic rabbits. *Am. J. Pathol.* 2002; 160(1): 227–36.
12. Fan J., Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2003; 10(2): 63–71.
13. Reilly M. P., Wolfe M. L., Rhodes T., Girman C., Mehta N., Rader D. J. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 110(7): 803–9.
14. Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Отт А. В., Гриценко О. В. Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. *Рос. кардиол. журн.* 2013; 6(104): 28–32. [Veselovskaya N. G., Chumakova G. A., Ott A. V., Gritsenko O. V. Neinvazivnyi marker insulinorezistentnosti u patsientov s ozhireniem. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2013; 6(104): 28–32. (in Russian)]
15. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444(7121): 860–7.
16. Nieto-Vazquez I. S., Fernández-Veledo D. K., Krämer D. K., Vila-Bedmar R., Garcia-Guerra L., Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- α . *Arch. Physiol. Biochem.* 2008; 114(3): 183–94.
17. Cho H. C., Yu G., Lee M. Y., Kim H. S., Shin D. H., Kim Y. N. TNF- α polymorphisms and coronary artery disease: association study in the Korean population. *Cytokine.* 2013; 62(1): 104–9.
18. Abeywardena M. Y., Leifert W. R., Warnes K. E., Varghese J. N., Head R. J. Cardiovascular biology of interleukin-6. *Curr. Pharmaceut. Design.* 2009; 15(15): 1809–21.
19. Schuett H., Luchtefeld M., Grothusen C., Grote K., Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2009; 102(2): 215–22.
20. Weiss T. W., Arnesen H., Seljeflot I. Components of the interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Metabolism.* 2013; 62(7): 1008–13.
21. Zakyntinos E., Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J. Cardiol.* 2009; 53(3): 317–33.
22. Momiyama Y., Ohmori R., Fayad Z. A., Kihara T., Tanaka N., Kato R. et al. Associations between plasma C-reactive protein levels and the severities of coronary and aortic atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010; 17(5): 460–7.
23. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Nakamura T., Nishida M., Kumada M. et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation.* 2003; 107(5): 671–4.
24. Панюгова Е. В., Александрова Е. Н., Насонов Е. Л. Атеросклеротическое поражение сосудов у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: связь с С-реактивным белком. *Кардиология.* 2009; 49(4): 40–5. [Panyugova E. V., Aleksandrova E. N., Nasonov E. L. Ateroskleroticheskoe porazhenie sosudov u bol'nykh so stabil'nym techeniem ishemicheskoi bolezni serdtsa: svyaz' s S-reaktivnym belkom. *Kardiologiya.* 2009; 49(4): 40–5. (in Russian)]
25. Алекперов Э. З., Наджафов Р. Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология.* 2010; 50(6): 88–91. [Aleksperov E. Z., Nadzhafov R. N. Sovremennye kontseptsii o roli vospaleniya pri ateroskleroze. *Kardiologiya.* 2010; 50(6): 88–91. (in Russian)]
26. Ba H. J., Chen H. S., Su Z., Du M. L., Chen Q. L., Li Y. H. et al. Associations between serum apelin-12 levels and obesity-related markers in Chinese children. *PLoS One.* 2014; 9(1): e86577.
27. Castan-Laurell I., Vitkova M., Daviaud D., Dray C., Kováčiková M., Kovacova Z. et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 158(6): 905–10.
28. Al-Harithy R. N. Serum apelin-12 concentration in Saudi obese middle-aged men. *Life Sci. J.* 2014; 11(10): 1113–7.
29. Zhou Y., Wang Y., Qiao S. Apelin: a potential marker of coronary artery stenosis and atherosclerotic plaque stability in ACS patients. *Int. Heart J.* 2014; 55(3): 204–12.
30. Глезер М. Г., Асташкин Е. И., Новикова М. В. Механизм действия метаболического цитопротектора триметазидина при остром ишемическо-реперфузионном повреждении. *CardioСоматика* 2014; 2: 21–30. [Glezer M. G., Astashkin E. I., Novikova M. V. Mekhanizm deistviya metabolicheskogo tsitoprotektora trimetazidina pri ostrom ishemicheski-reperfuzionnom povrezhdenii. *CardioSomatika* 2014; 2: 21–30. (in Russian)] 

Библиографическая ссылка:

Рудакова Д. М., Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А. Коронарный атеросклероз у мужчин с метаболическим синдромом: факторы риска, роль миокардиальных цитопротекторов // *Доктор.Ру.* 2017. № 10 (139). С. 15–20.

Citation format for this article:

Rudakova D. M., Veselovskaya N. G., Chumakova G. A. Coronary Atherosclerosis in Men with Metabolic Syndrome: Risk Factors and the Role of Myocardial Cytoprotective Agents. *Doctor.Ru.* 2017. 10(139): 15–20.