АССОЦИАЦИИ БИОМОЛЕКУЛ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ АДИПОЦИТОВ С ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Рагино Ю. И.[1], Тимошенко Н. А.[1], Чернявский А. М.[2], Цымбал С. Ю.[2], Шрамко В. С.[1], Каштанова Е. В.[1]

Цель. Изучение в крови при коронарном атеросклерозе (КА) и метаболическом синдроме (МС) биомаркеров, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, и поиск их ассоциаций с электрофизиологическими признаками метаболической кардиомиопатии (МК).

Материал и методы. В исследование было включено 123 мужчины 41-79 лет с КА, верифицированным коронароангиографией и со стабильной стенокардией. Проведена запись электрокардиограммы (ЭКГ) в покое в 12 стандартных отведениях с кодированием по Минессотскому коду. Анализировались ЭКГ маркеры МК: продолжительность интервала QT, корригированный интервал QT, смещение сегмента ST выше изолинии >0,5 мм, депрессия сегмента ST ниже изолинии >0,5 мм неишемического типа, изменения зубца Т, синдром TV1>TV6, признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), нарушения ритма и проводимости. Были оценены компоненты и признаки МС: окружность талии, артериальное давление, уровни в крови липидов и глюкозы. В крови методом иммуноферментного анализа определяли уровни фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкина 6 (ИЛ-6), лептина, резистина, адипонектина, С-реактивного протеина.

Результаты. МС в целом в группе выявлен у 86 мужчин (69,9%) с абдоминальным ожирением и КА. Уровень ФНО-альфа был повышен у 47,2% мужчин, уровень ИЛ-6 — у 72,4%, уровень вчСРП — у 64,2%, уровень лептина — у 47%, уровень резистина — в 54%, уровень адипонектина был снижен в 22% случаев. У мужчин с МС концентрация резистина была выше в 1,6 раза. В подгруппе лиц с ЭКГ признаками ГЛЖ у 76,5% мужчин был МС, уровень адипонектина был ниже в 1,3 раза в сравнении с подгруппой лиц без ГЛЖ. Уровень ФНО-альфа у мужчин с повышением сегмента ST в 1,77 раза был выше, чем у лиц без повышения ST. В подгруппе мужчин с синдромом TV1>TV6 уровень резистина был выше в 1,4 раза в сравнении с лицами без синдрома TV1>TV6. В подгруппе лиц с изменениями зубца Т у 83% мужчин был МС, а уровень резистина был выше в 1,3 раза в сравнении с лицами без изменений зубца Т. В подгруппе лиц с ЭКГ признаками нарушений ритма и проводимости у 78,7% мужчин присутствовал МС, а уровни ИЛ-6 и лептина были выше в 1,6 и 1,9 раз, соответственно, в сравнении с лицами без аритмий. При многофакторном регрессионном анализе получены следующие положительные ассоциации ($p<0,05$): ЭКГ признаки ГЛЖ с наличием МС (OR =3,340); повышение сегмента ST с уровнем ФНО-альфа (OR =1,209); нарушения ритма и проводимости с уровнями ФНО-альфа (OR =1,162) и лептина (OR =1,097); синдром TV1>TV6 с уровнем резистина (OR =1,172); вариабельность зубца Т с уровнем резистина (OR =1,101).

Заключение. Полученные результаты отражают влияние метаболических изменений в организме, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, на возникновение и развитие не только МС, но и МК.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 111–116
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-111-116

Ключевые слова: электрофизиологические биомаркеры, метаболическая кардиомиопатия, коронарный атеросклероз, метаболический синдром, висцеральные адипоциты.

[1]ФГБНУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск; [2]ФГБУ Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Рагино Ю. И.* — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Тимошенко Н. А. — аспирантка, Чернявский А. М. — д.м.н., проф., рук. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, Цымбал С. Ю. — к.м.н., н.с. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, Шрамко В. С. — аспирантка, Каштанова Е. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ragino@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, вчСРП — высокочувствительный С-реактивный протеин, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИЛ-6 — интерлейкин 6, КА — коронарный атеросклероз, КАГ — коронароангиография, ЛВП-ХС — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛНП-ХС — холестерин липопротеинов низкой плотности, МК — метаболическая кардиомиопатия, МС — метаболический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — общий холестерин, ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа, ЭКГ — электрокардиография, OR — отношение шансов.

Рукопись получена 18.01.2017
Рецензия получена 06.02.2017
Принята к публикации 24.03.2017

SECRETORY BIOMOLECULES OF VISCERAL ADIPOCYTES ASSOCIATIONS WITH ELECTROPHYSIOLOGICAL SIGNS OF METABOLIC CARDIOMYOPATHY IN CORONARY ATHEROSCLEROSIS AND METABOLIC SYNDROME

Ragino Yu. I.[1], Timoshenko N. A.[1], Chernyavsky A. M.[2], Tsymbal S. Yu.[2], Shramko V. S.[1], Kashtanova E. V.[1]

Aim. Assessment in the blood of coronary atherosclerosis (CA) patients with metabolic syndrome (MS), of biomarkers associated with secretory activity of visceral adipocytes, and search for their associations with electrophysiological signs of metabolic cardiomyopathy (MCP).

Material and methods. Totally, 123 males included, age 41-79 y.o., with CA verified by coronary arteriography, and with stable angina. ECG recording completed at rest in 12 standard leads with Minessota coding. On ECG, the markers of MCP were analyzed: QT interval duration, corrected QT, ST shift above isoline >0,5 mm, ST depression below isoline >0,5 mm of non-ischemic type, T-wave changes, syndrome TV1>TV6, signs of the left ventricle hypertrophy (LVH), disorders of rhythm and conduction. The components and signs of MC were analyzed: waist circumference, arterial pressure, levels of lipids and glucose in blood. In the blood, by immune enzyme method, the following markers were measured: tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin 6 (IL-6), leptin, resistin, adiponectin, C-reactive protein.

Results. Metabolic syndrome in general was found in 86 men (69,9%) with abdominal obesity and CA. Level of TNF-alpha was increased in 47,2% males, IL-6 level — in 72,4%, hsCRBP — in 64,2%, leptin — in 47%, resistin — in 54%,

adiponectin was decreased in 22% cases. In MS males resistin concentration was 1,6 times higher. In subgroup of the persons with ECG signs of LVH 76,5% of males had MS, and adiponectin was lower 1,3 times comparing to non-LVH subgroup. Level of TNF-alpha in males with elevated ST was 1,77 times higher than in those non-ST-elevation. In subgroup of males with TV1>TV6 syndrome the level of resistin was higher 1,4 times comparing to those with no TV1>TV6 syndrome. In subgroup of T-wave changes 83% males had MS, and resistin level was 1,3 times higher comparing to those with no T wave changes. In subgroup of ECG signs of rhythm and conduction disorder in 78,7% of males there was MS, and levels of IL-6 and leptin were 1,6 and 1,9 times higher, respectively, comparing to those with no arrhythmias. In multifactorial regression analysis the following positive associations were found (p<0,05): ECG signs of LVH with MS (OR =3,340); ST segment elevation with TNF-alpha (OR =1,209); rhythm and conduction disorder with TNF-alpha (OR =1,162) and leptin (OR =1,097); TV1>TV6 syndrome with resistin level (OR =1,172); T wave variability with resistin (OR =1,101).

Conclusion. The results reflect the influence of metabolic changes in the body, associated with secretory activity of visceral adipocytes, on the onset and development of not just MS, but MCP.

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 111–116
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-111-116

Key words: electrophysiological biomarkers, metabolic cardiomyopathy, coronary atherosclerosis, metabolic syndrome, visceral adipocytes.

[1]Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention Medicine, Novosibirsk; [2]E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

В основе метаболической кардиомиопатии (МК) лежит нарушение обмена веществ и процесса образования энергии, что приводит к структурным повреждениям кардиомиоцитов и их органелл с последующим развитием дистрофического перерождения, к нарушению многих функций, прежде всего, сократительной [1].

Электрокардиография (ЭКГ) помогает диагностировать МК. Описаны изменения на ЭКГ, отражающие электрофизиологические признаки поражения миокарда. Удлинение интервала QT наблюдается при значительно выраженных МК, особенно при развитии сердечной недостаточности [2-4]. Характерными, но неспецифическими признаками МК являются изменения сегмента ST и зубца T, отражающие процесс реполяризации клеточных мембран желудочков сердца. Изменения сегмента ST обычно характеризуются его быстрым косовосходящим смещением книзу от изолинии (смещение неишемического типа), иногда деформацией, увеличением его продолжительности. Изменения зубца T заключаются в уплощении или снижении амплитуды, иногда инверсии, несимметричности отрицательного зубца T. Описанные изменения обычно регистрируются не в одном, а во многих отведениях. Часто отмечается синдром TV1>TV6 (т.е. амплитуда зубца T в V1 превышает амплитуду T в V6). При МК часто регистрируются нарушения сердечного ритма (преимущественно экстрасистолия как предсердная, так и желудочковая, реже — пароксизмальная тахикардия, при тяжелом поражении миокарда — фибрилляция предсердий), возможны нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. Наконец, при метаболической кардиомиопатии ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) также отражают электрофизиологическое поражение миокарда [5, 6].

Активно изучается метаболический синдром (МС), характеризующийся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вызывающих нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию (АГ). У лиц с МС риск развития коронарного атеросклероза (КА), ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений значительно выше в сравнении с лицами без МС [7-9].

Открыт целый ряд гормонов висцеральной жировой ткани и их влияние в той или иной степени на сердечно-сосудистую систему. Высокий уровень лептина является одним из прогностических факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Резистин напрямую включается в атерогенез, являясь молекулярным соединительным звеном между воспалительным процессом и атеросклерозом кровеносных сосудов. Антисклеротическое действие адипонектина включает в себя стимуляцию пролиферации эндотелия, ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов, подавление экспрессии в эндотелии молекул адгезии. Вместе с тем, есть исследования с противоположными результатами [9-12].

В целом, анализ литературы свидетельствует, что при МС метаболические и дисгормональные изменения в организме оказывают непосредственное влияние на миокард, вызывая его структурные и функциональные изменения. Митохондриальная дисфункция, повышенная активность окислительных процессов, инсулинорезистентность, гипергликемия, воспаление, дисадипокинемия являются важными патогенетическими механизмами развития ремоделирования сердца и его функциональных изменений при ожирении [2]. МК по-прежнему остается одним из наименее изученных кардиологических состояний, являясь объектом активно развивающейся в последнее время области современной кардиологии.

Настоящее исследование основывается на научной гипотезе о том, что поражение миокарда ишемического генеза (ишемические изменения на ЭКГ) вследствие ишемии за счет сужения коронарных артерий атеросклеротическими бляшками при КА происходит независимо от поражений миокарда

метаболического генеза (ЭКГ признаки МК) при МС. Весь комплекс метаболических нарушений, возникающий вследствие абдоминального ожирения и инсулинорезистентности, затрагивает и миокард, вызывая развитие МК. Целью настоящего исследования явилось изучение неспецифических ЭКГ признаков МК при коронарном атеросклерозе и МС, поиск их ассоциаций с биомаркерами секреторной активности висцеральных адипоцитов в рамках изучения проблемы общности влияния метаболических нарушений в организме на возникновение и развитие не только МС, но и МК.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ "НИИТПМ" и ФГБУ "СФБМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина" Минздрава России и одобрено этическими комитетами обоих учреждений. Всеми пациентами заполнялась форма Информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование было включено 123 мужчины в возрасте 41-79 лет со стенозирующим КА, верифицированным коронароангиографией, без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II-IV ФК. Критериями исключения пациентов из исследования были инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, острые воспалительные заболевания, обострение хронических воспалительных заболеваний, активные заболевания печени, почечная недостаточность, онкологические заболевания.

Протокол содержал подробные данные исследования ЭКГ в покое (в положении лежа) в 12 стандартных отведениях. На основании предварительно проведенного литературного поиска был сформирован комплекс следующих неспецифических ЭКГ признаков МК: продолжительность интервала QT, корригированный интервал QT (за увеличение продолжительности интервала QTc считали QTc >450 мс), смещение сегмента ST выше изолинии >0,5 мм выпуклостью обращенной вниз, депрессия сегмента ST ниже изолинии >0,5 мм неишемического типа (быстро косовосходящий сегмент ST со снижением менее чем на 0,15 мВ (1,5 мм) после точки J), изменения зубца T (уплощение, сглаженность и снижение амплитуды зубца T в отведениях, где зубец R является ведущим; двухфазный в отведениях II, V3-V6; двугорбый в отведениях V2-V6; отрицательный в отведениях — I, II, AVF, V3-V6), синдром TV1>TV6 (амплитуда T в V1 превышает амплитуду T в V6 — как признак нагрузки на миокард левого желудочка и ранний качественный электрокардиографический признак ГЛЖ), ЭКГ признаки ГЛЖ (за признаки ГЛЖ принимали: признак Соколова-Лайона (SV1 + RV5(V6)) ≥35 мм, Губнера-Унгерлейдера (RI + SIII) >25 мм, R aVL >11 мм, R V5(V6) ≥27 мм, Корнельский вольтажный признак (R aVL + S V3) >28 мм), нарушения ритма и проводимости.

Для диагностики компонентов и признаков МС были использованы критерии Российских рекомендаций экспертов ВНОК 2009 года [7].

У всех пациентов однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак через 12 часов после приема пищи. Методами иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем ELISAs в сыворотке крови определяли уровни биомаркеров секреторной активности висцеральных адипоцитов: фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-6 (ИЛ-6), высокочувствительного С-реактивного протеина (вчСРП), лептина, адипонектина и резистина.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ SPSS (версия 11.5). Использовали критерии оценки статистических гипотез: независимый t критерий Стьюдента, критерий Стьюдента для альтернатив. Применяли линейно регрессионный и логистический регрессионный анализы, One-Way ANOVA анализ с использованием критерия Даннета для множественного межгруппового сравнения. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

У 123 мужчин с КА зарегистрированы следующие неспецифические ЭКГ признаки МК: нарушения ритма и проводимости (неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение внутрижелудочковой проводимости, атриовентрикулярная блокада 1-й степени, предсердные и желудочковые, преимущественно одиночные, экстрасистолы) у 65% человек, ЭКГ признаки ГЛЖ — у 65,9%, синдром TV1>TV6 — у 24,4%, изменения зубца T — у 58,5%, повышение сегмента ST — у 48%, депрессия сегмента ST — у 22%, удлинение интервала QT — у 8,9%.

Частота такого неспецифического ЭКГ признака поражения миокарда как ЭКГ признаки ГЛЖ была выше у мужчин с КА и повышенным показателем ОТ в 1,4 раза, чем у мужчин с КА с нормальным показателем ОТ ($p=0,010$). Сходные тенденции обнаружены в группе пациентов с КА и повышенным уровнем ЛНП-ХС, где неспецифические ЭКГ признаки МК — ЭКГ признаки ГЛЖ и синдром TV1>TV6 встречались в 1,3 и 2,4 раза чаще, соответственно, чем у пациентов с КА и нормальным уровнем ЛНП-ХС ($p=0,018$ и $p=0,05$, соответственно). Наконец, в группе пациентов с КА и с МС ЭКГ признаки ГЛЖ, встречались в 1,4 раза чаще, чем в группе пациентов с КА и без МС ($p=0,006$).

Результаты комплексной оценки исследованных признаков МС (основного и дополнительных) в целом в группе выявили его наличие у 86 мужчин

Таблица 1

Характеристика биомаркеров, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, у мужчин с КА

Показатели (n=123)	Нормальный уровень		Повышенный уровень*	
	Мужчины, n	%	Мужчины, n	%
ФНО-альфа, пг/мл (норма <2,0, повышение ≥2,0)	65	52,8	58	47,2
ИЛ-6, пг/мл (норма <5,0, повышение ≥5,0)	34	27,6	89	72,4
вчСРП, мг/л (норма <2,0, повышение ≥2,0)	44	35,8	79	64,2
Лептин, мг/мл (норма ≤5,6, повышение >5,6)	65	53,0	58	47,0
Адипонектин, мкг/мл (норма ≥3,8, снижение <3,8)	96	78,0	27	22,0
Резистин, нг/мл (норма ≤8,2, повышение >8,2)	56	46,0	67	54,0
МС (наличие абдоминального ожирения и двух дополнительных критериев)	Нет МС, n=37 30,1%		Есть МС, n=86 69,9%	

Примечание: * — для адипонектина — сниженный уровень.

Таблица 2

Уровни в крови биомаркеров, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, у мужчин с КА (n=123) в зависимости от наличия МС

Показатели	Есть МС, n=86 (69,9%)	Нет МС, n=37 (30,1%)
ФНО-альфа, пг/мл	3,1±0,4	3,1±0,8
ИЛ-6, пг/мл	18,1±4,6	13,4±1,4
вчСРП, мг/л	7,6±0,7	9,1±2,1
Лептин, мг/мл	9,4±1,4	7,2±1,4
Адипонектин, мкг/мл	9,0±0,7	8,3±1,3
Резистин, нг/мл	11,6±0,7*	7,4±0,8

Примечание: * — различия между группами при p=0,009; данные представлены как M±m.

с абдоминальным ожирением, т.е. у 69,9% мужчин с КА. Это свидетельствует о высокой распространенности метаболического синдрома при коронарном атеросклерозе.

У всех мужчин с КА были проанализированы биомаркеры, ассоциированные с секреторной активностью висцеральных адипоцитов: ФНО-альфа, ИЛ-6 и вчСРП, лептина, адипонектина и резистина (табл. 1). Анализ результатов по уровням этих биомаркеров в крови проводился с ориентиром на разные литературные источники. Так, для оценки критического в отношении высокого риска развития ИБС уровня вчСРП в крови использовались Российские рекомендации ВНОК 2009г (вчСРП ≥2 мг/л). Известна значимая роль повышенных ИЛ-6, ФНО-альфа в риске внезапной смерти, развития острого коронарного события особенно при нестабильных формах стенокардии. Для аналогичной оценки критических значений этих биомаркеров ориентиром были результаты законченных немногочисленных, но крупных исследований в Европе или в США. При этом учитывался весьма предварительный, требующий дальнейших многолетних исследований, характер этих значений. Тем не менее, ориентиром для оценки повышенных уровней в крови для ИЛ-6 был уровень ≥5 пг/мл, для ФНО-альфа — ≥2,0 пг/мл. Ориентиром для оценки повышенных уровней в крови у мужчин лептина (>5,6 мг/мл) и резистина (>8,2 нг/мл) и сниженного уровня адипонектина (<3,8 мкг/мл) были условные нормативы согласно данным тест-систем ELISAs (Mediagnost, Лаборатория проф. J. Kratzsch, Германия; DBC, Канада).

Уровень ФНО-альфа в крови оказался повышенным у 47,2% обследованных мужчин. Средний уровень ФНО-альфа в группе был незначительно повышен — 3,8 пг/мл. Уровень ИЛ-6 крови оказался повышенным у 72,4% обследованных мужчин. Средний уровень ИЛ-6 в группе был высоким — 11,6 пг/мл. Уровень вчСРП в крови оказался повышенным у 64,2% мужчин. В целом в группе средний уровень вчСРП оказался высоким — 7,4 мг/л. У 22,8% мужчин уровень вчСРП был выше 10,0 мг/л. Уровень лептина в крови был повышен в 47% случаев, средний его уровень в общей группе был 8,8 мг/мл. Уровень адипонектина в крови был снижен в 22% случаев, средний его уровень в общей группе мужчин с КА был 8,5 мкг/мл. Уровень резистина в крови был повышен в 54% случаев, средний его уровень в общей группе был 10,6 нг/мл.

Согласно данным таблицы 2, у мужчин с КА на фоне МС (86 человек) концентрация в крови резистина была выше в 1,6 раза в сравнении с мужчинами с КА и без МС. Также отмечены тенденции (без статистической достоверности) в увеличении в группе пациентов с КА и МС уровней в крови ИЛ-6 и лептина.

Проведен анализ различий в уровнях в крови биомаркеров секреторной активности висцеральных адипоцитов в зависимости от наличия у мужчин с КА признаков МК (табл. 3). ЭКГ признаки ГЛЖ были выявлены у 81 пациента с КА. В этой подгруппе у 76,5% мужчин был МС (в 1,33 раза чаще, чем у пациентов без ЭКГ признаков ГЛЖ, p=0,006), а уровень в крови адипонектина оказался ниже в 1,3 раза в сравнении с подгруппой лиц без ЭКГ признаков ГЛЖ. Это подтверждает данные о том, что достаточно длительное существование метаболического

Таблица 3

Характеристика биомаркеров, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, в зависимости от наличия ЭКГ признаков МК у мужчин с КА

Биомолекулы активности висцеральных адипоцитов (M±m)	ЭКГ маркеры МК		P
	Есть ЭКГ признаки ГЛЖ, N=81	Нет ЭКГ признаков ГЛЖ, N=42	
МС	N=62; 76,5%*	N=24; 57,1%	0,006
ФНО, пг/мл	3,4±0,5	4,1±0,8	>0,05
ИЛ 6, пг/мл	14,1±2,1	15,3±3,7	>0,05
вчСРП, мг/л	6,8±1,3	5,1±1,1	>0,05
Лептин, нг/мл	9,5±1,5	7,4±1,2	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	7,7±0,6*	10,2±1,3	0,045
Резистин, нг/мл	11,2±0,7	9,3±0,9	>0,05
	Есть ЭКГ признаки синдрома TV1>TV6, N=30	Нет ЭКГ признаков синдрома TV1>TV6, N=93	
МС	N=22; 73%	N=64; 68,8%	>0,05
ФНО, пг/мл	3,3±1,1	3,7±0,5	>0,05
ИЛ 6, пг/мл	12,3±1,9	15,2±2,3	>0,05
вчСРП, мг/л	6,9±1,4	5,3±1,2	>0,05
Лептин, нг/мл	9,7±3,0	8,5±1,0	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	7,5±1,0	8,9±0,7	>0,05
Резистин, нг/мл	13,6±1,4*	9,4±0,6	0,009
	Есть ЭКГ признаки изменения зубца Т, N=72	Нет ЭКГ признаков изменения зубца Т, N=51	
МС	N=60; 83%	N=26; 51%	0,002
ФНО, пг/мл	3,8±0,7	3,2±0,5	>0,05
ИЛ 6, пг/мл	12,1±1,3	15,7±2,1	>0,05
вчСРП, мг/л	6,4±1,4	5,5±1,1	>0,05
Лептин, нг/мл	7,8±1,5	10,1±1,5	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	8,9±0,7	7,9±1,0	>0,05
Резистин, нг/мл	11,8±0,9*	8,9±0,6	0,012
	Есть ЭКГ признаки нарушения ритма и проводимости, N=80	Нет ЭКГ признаков нарушения ритма и проводимости, N=43	
МС	N=63; 78,7%	N=23; 53%	0,004
ФНО, пг/мл	4,4±0,6*	2,3±0,4	0,023
ИЛ 6, пг/мл	16,8±2,8*	10,7±1,2	0,009
вчСРП, мг/л	6,3±1,3	5,6±1,1	>0,05
Лептин, нг/мл	10,7±1,6*	5,7±0,7	0,008
Адипонектин, мкг/мл	9,1±0,8	7,5±0,8	>0,05
Резистин, нг/мл	10,1±0,8	11,4±0,9	>0,05

Примечание: * — различия между группами при p=0,009; данные представлены как M±m.

синдрома способствует формированию структурных изменений, к которым относится гипертрофия левого желудочка. Необходимость выявления этих изменений подчеркнута во многих современных рекомендациях по ведению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5, 6, 13].

Уровень ФНО-альфа в крови у мужчин с КА и с ЭКГ признаками повышения сегмента ST в 1,77 раза был выше, чем у мужчин без признаков повышения сегмента ST (p=0,24). В подгруппе мужчин с КА и с ЭКГ признаками синдрома TV1>TV6 (30 человек) уровень в крови резистина был выше в 1,4 раза в сравнении с подгруппой лиц без ЭКГ признаков синдрома TV1>TV6. ЭКГ признаки изменений зубца Т были выявлены у 72 пациентов с КА. В этой подгруппе у 83% мужчин был МС, а уровень в крови резистина оказался выше в 1,3 раза в сравнении с подгруппой лиц без ЭКГ признаков изменений зубца Т. Наконец, ЭКГ признаки нарушений ритма и проводимости (аритмии) были выявлены у 80 пациентов с КА. В этой подгруппе у 78,7% мужчин присутствовал МС, а уровни в крови ИЛ-6 и лептина оказались выше в 1,6 и 1,9 раз, соответственно, в сравнении с подгруппой лиц без ЭКГ признаков аритмий.

С целью учета совокупного влияния наличия МС и патогенетически значимых для его развития биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, а также анамнеза пациентов на развитие электрокардиографических признаков МК, которые могут быть ассоциированы с метаболическим синдромом у мужчин с коронарным атеросклерозом проведен многофакторный регрессионный ана-

лиз с построением мультивариантных моделей, где зависимыми переменными являлись электрокардиографические признаки МК. Получены следующие положительные ассоциации: ЭКГ признаки ГЛЖ с наличием МС (B=1,206, OR=3,340, p=0,05); повышение сегмента ST с уровнем в крови ФНО-альфа (B=0,190, OR=1,209, p=0,010); нарушения ритма и проводимости с уровнями в крови ФНО-альфа (B=0,242, OR=1,162, p=0,041) и лептина (B=0,230, OR=1,097, p=0,046); синдром TV1>TV6 с уровнем в крови резистина (B=0,371, OR=1,172, p=0,001); вариабельность зубца T с уровнем в крови резистина (B=0,235, OR=1,101, p=0,028).

Полученные результаты согласуются с подобными, более ранними наблюдениями и заключениями о том, что с увеличением ФНО-альфа прогрессирует дисфункция миокарда, развиваются нарушения ритма и проводимости [14]. С одной стороны, это данные о важной патогенетической роли ФНО-альфа, который активно продуцируется висцеральными адипоцитами, нарушает функцию рецепторов к инсулину и является одним из основных медиаторов инсулинорезистентности при ожирении. С другой стороны, это подтверждает известные ассоциации между нарушениями ритма и проводимости и наличием метаболического синдрома и других метаболических и гормональных нарушений [3]. Полученные результаты не только подтверждают важную роль лептина и резистина в развитии метаболических нарушений при МС [10, 11], но и указывают на значимое влияние биомолекул секреторной активности висцеральных адипоцитов на возникновение и развитие МК. Длительное существование МС способствует формированию морфологических изменений, к которым относится ГЛЖ. Связь ГЛЖ с ожирением подтверждают результаты исследования F. Guerra и др., выполненного на 380 больных с эссенциальной АГ в возрасте 65 лет и старше [6]. Эти закономерности соответствуют представлениям о формировании характерных структурных изменений сердца при ожирении, повышающих риск внезапной сердечной смерти, что как полагают, во многом опосредовано обменными нарушениями, описанными при МС [14, 15].

Заключая в целом полученные результаты, необходимо отметить, что метаболические и гормональные нарушения при МС, по-видимому, могут играть значимую роль в развитии и прогрессии МК. При развитии и прогрессии атеросклероза, в том числе коронарного, на фоне МС эти патологические изменения миокарда, вероятно, становятся более выраженными. По-видимому, существует прямая патогенетическая связь развития на фоне МС метаболической кардиомиопатии независимо от развития коронарного атеросклероза. Поэтому изучение ЭКГ диагностики и ЭКГ маркеров МК представляется важным и актуальным у лиц не только с МС, но и особенно, у лиц с КА и ИБС на фоне МС. Выявленные у мужчин с КА неспецифические ЭКГ признаки (ЭКГ признаки ГЛЖ, нарушения ритма и проводимости, изменения зубца T, повышение сегмента ST) метаболической кардиомиопатии и их связь с МС и биомаркерами секреторной активности висцеральных адипоцитов отражают общность влияния метаболических нарушений в организме на возникновение и развитие этих заболеваний.

Благодарности. Исследование выполнено по гранту РФФИ № 16-34-00128.

Литература

1. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. J. Am. Coll. Cardiol., 2008; 51(2): 93-102.
2. Chumakova GA, Veselovsky NG, Kozarenko AA, et al. Features of morphology, structure and function of heart in obesity. Russ J Cardiol, 2012; 4 (96): 93-9. Russian (Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Козаренко А. А. и др. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. Российский кардиологический журнал, 2012; 4 (96): 93-9.
3. Paksoy F, Ulaş T, Bes C, et al. Corrected Qt interval in patients with metabolic syndrome. Dicle Med J. 2011; 38: 274-7.
4. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. JACC. 2008; 52; 1179-99.
5. Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, et al. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. J Hum Hypertens. 2007; 21: 795-801.
6. Guerra F, Mancinelli L, Angelini L, et al. The Association of Left Ventricular Hypertrophy with Metabolic Syndrome is Dependent on Body Mass Index in Hypertensive Overweight or Obese Patients. PLoS One. 2011; 6 (1): e16630.
7. Recommendations of experts of Russian Scientific Society of Cardiology for Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second revision. Russian Scientific Society of Cardiology, Moscow, 2009, 32 p. Russian (Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Всероссийское научное общество кардиологов, Москва, 2009, 32.
8. Voevoda MI, Ragino YuI, Chernjavski AM, et al. High prevalence of metabolic syndrome in men with coronary atherosclerosis in Siberia. Russian Journal of Cardiology, 2010; 1: 65-70. Russian (Воевода М. И., Рагино Ю. И., Чернявский А. М. и др. Высокая распространенность метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом в Сибири. Российский кардиологический журнал, 2010; 1: 65-70.
9. Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Borodkina DA, et al. Correlation of obesity and adipokines at risk of developing type 2 diabetes within a year after myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology, 2015; 4 (120): 59-67. Russian (Груздева О. В., Акбашева О. Е., Бородкина Д. А. и др. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал, 2015; 4(120): 59-67.
10. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. J Mol Cell Biol., 2016; 8(2): 93-100.
11. Ortega Moreno L, Copetti M, Fontana A, et al. Evidence of a causal relationship between high serum adiponectin levels and increased cardiovascular mortality rate in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol., 2016; 15: 17.
12. Karastergiou K, Mohamed-Ali V, Jahangiri M, at el. Adiponectin for prediction of cardiovascular risk? Br. J. Diabetes Vascular. Dis., 2009; 9: 150-4.
13. Di Chiara T, Argano C, Scaglione A, et al. Hypoadiponectinemia, cardiometabolic comorbidities and left ventricular hypertrophy. Intern Emerg Med., 2015; 10(1): 33-40.
14. Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. Curr. Hypertens. Rep., 2010; 12(2): 99-104.
15. Ragino YuI, Timoshenko NA, Chernjavski AM, et al. Association of metabolic syndrome components with electrocardiographic markers of metabolic cardiomyopathy in men with coronary atherosclerosis. Russian Journal of Cardiology, 2015, 4: 68-72. Russian (Рагино Ю. И., Тимошенко Н. А., Чернявский А. М. и др. Связь компонентов метаболического синдрома с электрокардиографическими биомаркерами метаболической кардиомиопатии у мужчин с коронарным атеросклерозом. Российский кардиологический журнал, 2015; 4: 68-72.