

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ ДО 55 ЛЕТ

Омельяненко М.Г., Суховей Н.А., Назаров С.Б., Плеханов В.Г.
Ивановская государственная медицинская академия

Резюме

Оценивали роль и клиническое значение эндотелиальной дисфункции (ЭД) в диагностике и прогнозировании острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. Обследованы 134 больных (98 мужчин и 36 женщин) в возрасте до 55 лет с ОКС без подъема сегмента ST и верифицированным диагнозом ИБС (по результатам коронаровентрикулографии). Группу сравнения составили 32 пациента со стабильной стенокардией (СС) II и III функциональных классов. Диагностировали инфаркт миокарда без зубца Q у 50 (37%) «тропонинпозитивных» больных, нестабильную стенокардию – у 84 (63%) «тропониннегативных». Функцию эндотелия оценивали по уровню нитратов в плазме и эритроцитах, L-аргинина, количеству десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в плазме, проводили выявление скрытой ЭД. Выявлено достоверное повышение нитратов и ДЭ, наиболее выраженное у больных ОКС. ЭД может существовать в виде скрытой (компенсированной), промежуточной (субкомпенсированной) и острой (декомпенсированной) форм.

Ключевые слова: одномоментное исследование, эндотелиальная дисфункция, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, молодой и средний возраст.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из наиболее важных проблем современной кардиологии. Особую драматичность течение ИБС приобретает при развитии острого коронарного синдрома (ОКС). Под ОКС в настоящее время понимают любое сочетание клинических признаков, заставляющих заподозрить нестабильную стенокардию (НС) или инфаркт миокарда (ИМ) [4].

Клиническое значение ОКС определяется значительно возросшей, по сравнению с периодом стабильности, вероятностью развития крупноочагового ИМ, внезапной смерти и характеризуется качественным изменением предшествующей стенокардии [2]. Понятие «острый коронарный синдром» получило распространение во второй половине 80-х годов и подтверждено уточненными данными о единстве морфологии и патогенеза НС и ИМ [1]. Широкое внедрение в практику коронаровентрикулографии (КВГ) привело к изменению традиционных представлений о патогенезе и диагностике ИБС. Оказалось, что фактически большинство случаев ИМ связано со стенозами коронарных артерий менее 50%, которые обычно оцениваются как «гемодинамически незначимые» [9]. Несоответствие между значительным снижением уровня холестерина и летальности и скромной степенью регресса атеросклероза [6], а зачастую и отсутствием такового, является также весьма неожиданным. Становится очевидным, что на основе известных ранее механизмов патогенеза ИБС уже нельзя дать объяснение данным наблюдениям.

Новое понимание процесса развития атеросклероза и ИБС внесло активное изучение сосудистого эндотелия. Многочисленные исследования, проведенные с момента открытия функций оксида азота (NO) [11], доказали его важнейшую роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции (ЭД) [5], в возникновении и развитии атеросклероза, ИБС, артериальной и легочной гипертензии, сердечной недостаточности, вазоспастической стенокардии, микроваскулярной стенокардии, при инсультах и системных васкулитах [6, 12, 13]. В ряде работ представлены данные о возможной роли ЭД и в развитии ОКС [3].

Цель исследования — оценить роль и клиническое значение ЭД в диагностике и прогнозировании ОКС без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 134 больных (98 мужчин и 36 женщин) в возрасте до 55 лет, поступивших на лечение по поводу ОКС в кардиотерапевтическое отделение областной клинической больницы в 2001–02 гг. В исследование были включены пациенты с клиническими, лабораторными и ЭКГ — признаками ОКС без подъема сегмента ST и верифицированным диагнозом ИБС по результатам коронаровентрикулографии (КВГ), которая выполнялась или экстренно, или в течение первых 3 суток. Группу сравнения составили 32 больных (21 мужчина и 11 женщин) стабильной стенокардией (СС) напряжения II и III функциональных классов.

Всем больным были проведены общеклиническое

Таблица 1
Клинические признаки, факторы риска и показатели липидного обмена у больных острым коронарным синдромом по сравнению с больными стабильной стенокардией ($M \pm m$)

Клинические признаки, факторы риска и показатели липидного обмена	Больные ОКС (n=134)	Больные СС (n=32)
Средний возраст (лет)	48,4 $\pm$ 0,85	45,9 $\pm$ 1,21
Пол: мужской (%)	98 (73,0)	21 (65,6)
женский (%)	35 (27,0)	11 (34,4)
Курение (%)	72 (53,7)	15 (46,9)
Длительность заболевания (лет)	1,1 $\pm$ 0,26*	2,7 $\pm$ 0,37
Длительность АГ (лет)	4,8 $\pm$ 0,99*	7,8 $\pm$ 1,31
Индекс массы тела (кг/м ²)	27,9 $\pm$ 0,55	28,7 $\pm$ 0,77
Объем талии (см)	97,3 $\pm$ 1,55	95,2 $\pm$ 1,97
Коэффициент ОТ/ОБ	0,98 $\pm$ 0,01*	0,81 $\pm$ 0,02
ОХС (ммоль/л)	6,27 $\pm$ 0,27	6,32 $\pm$ 0,26
ХС ЛПВП (ммоль/л)	0,97 $\pm$ 0,05	0,94 $\pm$ 0,06
ХС ЛПНП (ммоль/л)	4,75 $\pm$ 0,32	4,80 $\pm$ 0,35
ТГ (ммоль/л)	1,91 $\pm$ 0,16*	2,45 $\pm$ 0,45

Примечание: СС — стабильная стенокардия, ОХС — общий холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ — триглицериды, * — различия достоверны по сравнению со стабильной стенокардией ($p < 0,05$)

обследование, коагулограмма, липидограмма, ЭКГ, ЭхоКГ, КВГ, определение тропонинов. Для оценки характера распределения подкожно-жировой клетчатки использовали соотношение обхвата талии к обхвату бедер (ОТ/ОБ) и индекс массы тела (ИМТ).

При динамическом наблюдении диагноз ИМ без зубца Q был установлен у 50 (37,3%) «тропонинпозитивных» больных, у 84 (62,7%) «тропониннегативных» пациентов диагностировали НС. Все больные получали медикаментозное лечение: аспирин, гепарин, β -блокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ. Тиклопидин назначался больным, которым проводились интракоронарные вмешательства. Стенозирующий характер атеросклеротических изменений коронарных артерий, неэффективность консервативной терапии и трудоспособный возраст потребовали проведения ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий у 79 (59%) человек. В результате осложнений, развившихся после проведения ангиопластики и стентирования, умерли 3 (2,2%) больных. Летальных исходов в ближайший период наблюдения (1 месяц) среди больных, получавших консервативное лечение, не было.

Функцию эндотелия оценивали по уровню нитратов (NO_3) в плазме и эритроцитах потенциометриче-

ским методом, содержанию L-аргинина в плазме методом тонкослойной хроматографии, количеству десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в плазме [7]. Проводили выявление скрытой ЭД по оригинальной методике (заявка на изобретение № 2002110013 от 15.04.02). Взятие крови для определения показателей ЭД производилось утром натощак в свободный период от приема нитропрепаратов (16-18 часов). Показатели ЭД сравнивали с данными, полученными у 27 практически здоровых доноров. Результаты обработаны при помощи пакета программ Microsoft Excel для Windows 98. Показатели представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий оценивалась с использованием критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона, статистически достоверными считали значения $p < 0,05$. С помощью анализа А.Вальда проведена оценка информационной значимости изучаемых маркеров ЭД. Исследование прошло экспертную оценку и одобрено Этическим комитетом Ивановской государственной медицинской академии.

Результаты исследования

Клинические признаки, факторы риска и нарушения липидного обмена у больных ОКС представлены в табл. 1. По большинству признаков и показателей (возраст, ИМТ, обхват талии, ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) сравниваемые группы больных достоверно не различались. В группе больных ОКС длительность заболевания и длительность предшествующей АГ оказались достоверно меньше, чем у больных СС. Коэффициент ОТ/ОБ, отражающий андронидный тип ожирения, был выше у больных ОКС. Статистически значимо различались также уровни ТГ.

Данные, представленные в табл. 2, демонстрируют морфологические изменения коронарного русла по результатам КВГ. Малоизмененные (со стенозированием менее 50%) коронарные артерии были выявлены у 26 (31%) больных с НС и у 12 (24%) — с ИМ без зубца Q. Неизмененные сосуды наблюдались у 5 (3,7%) больных ОКС без подъема ST, причем 4 из них оказались женщинами и на КВГ у них определялось «замедленное» прохождение контраста. Данный признак характерен для коронарного синдрома X [10]. Сегментарное стенозирование различной степени, в зависимости от количества пораженных сосудов, при НС и ИМ без зубца Q достоверно не различались. В обеих группах преобладали однососудистое и двухсосудистые поражения (56% и 52%, соответственно), что не соответствует устоявшейся точке зрения о преимущественно диффузном характере атеросклероза венечных артерий при ИБС. Среднее число сегментов пораженных артерий у больных ОКС составило $1,92 \pm 0,13$ и достоверно не отличалось от аналогичного показателя у больных СС ($1,77 \pm 0,16$). Оклю-

зия “симптомсвязанной” артерии наблюдалась у $22,6 \pm 4,6$ % больных НС и у $62,0 \pm 9,5$ % больных ИМ без зубца Q (различия достоверны $p < 0,05$).

Сравнение показателей, характеризующих функцию эндотелия, у больных ОКС, СС и лиц контрольной группы представлено в табл. 3. У 86% наблюдаемых больных ИБС были выявлены признаки ЭД: снижение L-аргинина, повышение NO_3 и ДЭ (при сравнении с аналогичными показателями у 27 практически здоровых лиц). При сопоставлении данных у больных ОКС и СС наблюдались повышение NO_3 в обеих группах, по сравнению с контролем, и повышение количества ДЭ, наиболее выраженное у больных ОКС. Повышение уровня ДЭ при ИМ наблюдали J.Hladovec et al. [8]. Уровни NO_3 в плазме и эритроцитах оказались наиболее высокими у больных СС, что может отражать адаптационную направленность к стабилизации системы NO-эндотелий. Дальнейшее снижение NO_3 в плазме и эритроцитах при ОКС демонстрирует уже дестабилизацию эндотелия. Уровень L-аргинина был ниже у больных СС и еще более низким — при ОКС. Наиболее показательными оказались изменения числа ДЭ по сравнению с контролем: в 1,8 раз выше при СС и в 4,2 раза выше при ОКС (различия достоверны, $p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно).

Нами проанализированы корреляционные взаимосвязи между показателями ЭД и рядом клинических и инструментальных показателей при ОКС (табл. 4). Выявлены достоверные корреляции между NO_3 и возрастом больных, а также длительностью заболевания, числом стенозов и окклюзий. С учётом данных взаимосвязей можно утверждать, что развитие ЭД зависит от возраста больного и прогрессирует с течением заболевания. Наличие обратной корреляции между числом стенозов, NO_3 и L-аргинином свидетельствует о значении ЭД в развитии атеросклероза коронарных артерий. Обратная корреляция между пробой для выявления скрытой ЭД и фракцией выброса

Таблица 2

Морфологические изменения коронарных артерий у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Морфология поражений	Нестабильная стенокардия (n=84) Абс. (%)	ИМ без зуб- ца Q (n=50) Абс. (%)
Ствол ЛКА: стеноз > 50% стеноз < 50%	5 (5,9) 2 (2,4)	5 (10,0) 1 (2,0)
ПМЖВ ЛКА: стеноз > 50% стеноз < 50%	22 (26,2) 9 (10,7)	13 (26,0) 6 (12,0)
ОВ ЛКА: стеноз > 50% стеноз < 50%	16 (19,0) 6 (7,2)	11 (22,0) 2 (6,0)
ПКА: стеноз > 50% стеноз < 50%	15 (17,9) 9 (10,7)	9 (18,0) 3 (4,0)
Неизмененные артерии	3 (3,6)	2 (4,0)
Однососудистое поражение	27 (32,1)	16 (32,0)
Двухсосудистое поражение	20 (23,8)	10 (20,0)
Трехсосудистое поражение	23 (27,4)	13 (26,0)
Диффузное поражение	11 (13,1)	9 (18,0)
Окклюзия "симптомсвя- занной" артерии n (% выявления)	19 (22,6 ± 4,6*)	31 (62,0 ± 9,5*)

Примечание: ЛКА — левая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ОВ — огибающая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, * — различия достоверны ($p < 0,05$)

предполагает, что скрытая дисфункция эндотелия может быть связана с развитием сердечной недостаточности. Наличие корреляции между окклюзиями и числом ДЭ свидетельствует о важной роли ЭД в развитии тромбозов и окклюзий коронарных артерий.

Проведенный корреляционный анализ выявил также наличие взаимосвязей между ведущими факторами риска ИБС и маркерами ЭД: между курением и уровнем NO₃ в плазме ($r = -0,51$) и эритроцитах (r

Таблица 3

Показатели эндотелиальной дисфункции у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, стабильной стенокардией и лиц контрольной группы ($M \pm m$)

Показатели эндотелиальной дисфункции	Больные ОКС (n = 134)	Больные СС (n = 32)	Контроль (n = 27)
Нитраты в плазме (ммоль/л)	1,57 ± 0,12*/**	2,04 ± 0,18*	0,97 ± 0,10
Нитраты в эритроцитах (ммоль/л)	0,74 ± 0,06*/**	1,10 ± 0,16*	0,39 ± 0,04
L — аргинин (мкмоль/л)	1,84 ± 0,40*/**	2,21 ± 0,73*	5,93 ± 0,42
ДЭ (клеток/100 мкл)	8,94 ± 1,12*/**	3,97 ± 0,57*	2,15 ± 0,31
Проба СЭД (клеток/100 мкл)	19,50 ± 1,36*/**	7,48 ± 1,25*	3,56 ± 0,56
КСЭД (Д / %)	10,56 / 118	3,51 / 88	1,41 / 66

Примечание: ДЭ — десквамированные эндотелиоциты, СЭД — скрытая эндотелиальная дисфункция, СС — стабильная стенокардия, КСЭД — коэффициент, отражающий скрытую эндотелиальную дисфункцию, * — различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,01$), ** — различия достоверны по сравнению со стабильной стенокардией ($p < 0,05$)

Таблица 4
Корреляции между маркерами
эндотелиальной дисфункции
и клинико-инструментальными показателями
у больных с острым коронарным синдромом (n=134)

Показатели	Нитраты	L-аргинин	ДЭ	Острая ЭД
Возраст	-0,31	-0,39		
Длительность ИБС	-0,46			+0,91
Фракция выброса	+0,72			-0,38
Диастолическая дисфункция ЛЖ	-0,59	-0,42		
Число стенозов	-0,52	-0,33		
Число окклюзий	-0,60		+0,56	

Примечание: приведены достоверные корреляции ($p < 0,05$); ЭД — эндотелиальная дисфункция.

= -0,49); длительностью АГ и повышением числа ДЭ ($r = 0,61$); повышением коэффициента ОТ/ОБ и уровнем NO_3 в плазме ($r = -0,58$) и в эритроцитах ($r = -0,57$), низким уровнем NO_3 в плазме и повышенным уровнем ЛПНП ($r = 0,64$). Полученные данные подтверждают выводы ряда исследователей о том, что ведущие факторы риска ИБС реализуют свое атерогенное воздействие на сосудистую стенку через нарушение функций эндотелия и формирование ЭД [5, 12, 13].

Обсуждение

Мы полагаем, что эндотелиальная функция является процессом стадийным, саморегулируемым и динамичным. Постоянное воздействие факторов риска при наличии генетической предрасположенности ведет к нарушению какого-либо звена регуляции функций эндотелия и к формированию скрытой (компенсированной) ЭД. Она может существовать в данном виде длительное время, характеризуется компенсаторным повышением NO_3 , снижением L-аргинина и невысоким повышением ДЭ, однако постепенно ведёт к развитию и прогрессированию атеросклероза, артериальной гипертензии, стенокардии, сердечной

Литература

1. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения// Кардиология, 1996, 11, 4 -16.
2. Мазур Н.А. Острый коронарный синдром//Тер. арх., 1999, 12, 5-7.
3. Маянская С.Д., Куимов А.Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром. Российский кардиологический журнал// 2001, 2, 76-84.
4. Шалаев С.В. Догоспитальная диагностика и лечение острых коронарных синдромов// Consilium medicum, 2002, 3, 144 — 148..
5. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans// Review Cardiovasc. Res. 1999; 43: 572-579.
6. Egashira K., Inou T., Hirooka Y. et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms//New Engl. J. Med. 1993; 328: 1659-1664.
7. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sing of vessel wall lesions//Physiol. Bohemoslov. 1978; 27(2): 140-144.
8. Hladovec J., Prerovsky I., Stanek V., Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris// Klin. Wochenschr. 1978; 56(20):1033-1036.
9. Hochman J.S et al. For the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes II b Investigators. Sex, clinical presentations and outcome in patients with acute coronary syndromes//New Engl. J. Med. 1999; 314: 226-232.
10. Kemp H.G., Voronas P.S., Cohn P.F., Gorlin R. The anginal syn-

недостаточности и ремоделированию миокарда.

Чрезмерное воздействие триггерных факторов на скрытую ЭД вызывает гиперпродукцию NO , срыв механизмов компенсации и дестабилизацию всей системы эндотелия в виде десквамации эндотелиоцитов, тромбообразования и вазоконстрикции. Данные изменения целесообразно обозначить как острую (декомпенсированную) ЭД. По нашему мнению, развитие острой ЭД может явиться патогенетической основой развития ОКС. Острая ЭД характеризуется повышением уровня NO_3 , низким уровнем L-аргинина и значительным (более 100% от исходного уровня) возрастанием числа ДЭ. Возможно и существование промежуточной (субкомпенсированной) формы ЭД, для диагностики которой большое значение имеет проба для выявления скрытой ЭД. Адекватной реакцией эндотелия у больных со стабильной стенокардией при выполнении данной пробы является увеличение числа ДЭ не более 100% от исходных значений. Превышение порогового значения может явиться маркером риска развития ОКС.

Наибольшую информативную ценность для прогнозирования ОКС (по результатам анализа А.Вальда) из маркеров ЭД имело число ДЭ ($R = 1,21$). Примерно равную значимость имели уровень L-аргинина ($R = 0,56$), NO_3 в эритроцитах ($R = 0,53$) и проба для оценки скрытой ЭД ($R = 0,47$).

Заключение

Эндотелиальная дисфункция может существовать в виде скрытой (компенсированной), промежуточной (субкомпенсированной) и острой (декомпенсированной) форм, способных последовательно сменять друг друга. Нельзя исключить и возможность быстрого перехода от скрытой формы к острой, минуя промежуточную стадию. Выделение клинических форм ЭД имеет определенное практическое значение для прогнозирования и лечения ИБС. Наиболее информативным показателем для прогнозирования развития ОКС оказалось число ДЭ.

- drome associated with normal coronary arteriograms: report of a 6 year experience// Am. J. Med. 1973; 54(6):735-742.
11. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator// Hypertension 1988; 4:365-372.
 12. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis// Europ. Heart J. 1997; 18: Suppl E: E19-E29.
 13. Volpe M., Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin// J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000; 35: Suppl 2: S45-S48.

Abstract

The role and clinical significance of endothelial dysfunction (ED) in the diagnostics and prognosis of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome (ACS) in subjects under 55 years of age with verified CHD (by heart catheterization). The comparison group was made of 32 patients with stable angina (SA) II and III functional classes. Non-Q-wave myocardial infarction was diagnosed in 50 (37%) troponin-positive patients, unstable angina in 84 (63%) troponin-positive patients. Endothelial function was evaluated by plasma and red blood cells nitrates and L-arginine levels, the number of desquamated endotheliocytes (DE) in plasma, concealed endothelial dysfunction was revealed. A reliable increase of nitrates and DE has been found, most marked in patients with ACS. ED may be present as concealed (compensated), intermediate (subcompensated) and acute (decompensated) forms.

Keywords: single-time study, endothelial dysfunction, non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome, young and medium age.

Поступила 20/05-2003

MEDI.RU

ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ В СЕТИ ИНТЕРНЕТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Ведущий русскоязычный Web-сайт о лекарствах для профессионалов здравоохранения.
Постоянно обновляемый массив полнотекстовой профессиональной информации, снабженный развитой навигацией и контекстным поиском.

- Подробные иллюстрированные описания, подборки статей о препаратах.
- Монографии ведущих специалистов — полный текст в электронном виде.
- Самая свежая информация от 80 компаний-производителей.
- Развернутая информация о новых лекарствах к моменту выхода на рынок.
- 30 медицинских журналов on-line. Полнотекстовые статьи.
- Календарь выставок и конференций.
- Тематические разделы для врачей — специалистов.
- Аннонсы новой медицинской техники и оборудования.

Адрес в Интернет — <http://medi.ru>

Приглашаем к бесплатному размещению информации:

- Фармацевтические компании
- Организаторов медицинских конференций и конгрессов
- Медицинские общества и ассоциации
- Издателей медицинской периодики

Телефон: (095) 507-5502

E-mail: medi@medi.ru