

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА И РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С КАРДИОЛОГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ X И СТЕНОЗИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Костин В.И., Мурашковский А.Л., Ефремов С.Д., Богданов О.Ю., Кротиков Ю.В., Клименкова А.В., Стихурова М.В., Шибанова И.А., Карпов Р.С.

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемеровский кардиологический центр, НИИ кардиологии ТНЦ РАМН, Томск

### Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального коронарного резерва и частоты возникновения инфаркта миокарда у больных с кардиологическим синдромом X (СХ) в сравнении с больными со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (АКА). Обследовано 54 больных с СХ и 83 больных с АКА. Проводились коронароангиография, велоэргометрия, эхокардиография, суточное ЭКГ мониторингирование. Показано, что функциональный коронарный резерв у больных СХ ниже, чем у больных с АКА. Однако риск развития инфаркта миокарда у больных с АКА выше. Как у больных с СХ, так и у больных с АКА, функциональный коронарный резерв в первую очередь зависит от состояния терминальных отделов коронарного артериального русла. В то же время, риск развития инфаркта миокарда, в первую очередь, обусловлен поражением субэпикардиальных артерий, т.е. наличием в них атеросклеротических бляшек и относительно мало зависит от объема поражения коронарного русла.

**Ключевые слова:** кардиологический синдром X, функциональный коронарный резерв, риск развития инфаркта миокарда.

От 27 до 32% больных с классическими клинико-электрокардиографическими признаками ИБС имеют неизмененные при коронароангиографии коронарные артерии [4]. Это состояние обозначается как кардиологический синдром X (СХ).

Хотя прогноз при СХ, как правило, благоприятный, однако наличие стенокардии может значительно ухудшать самочувствие больного и приводить к длительной потере трудоспособности [7]. Тяжесть стенокардии является одним из важнейших факторов, определяющих возможность трудовой деятельности, ее объем, характер и продолжительность и, в свою очередь, зависит от величины коронарного резерва [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального коронарного резерва и частоты возникновения инфаркта миокарда у больных с СХ в сравнении с больными со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (АКА).

### Материал и методы

Обследовано 54 больных (1-я группа) с СХ (35 мужчин и 19 женщин; средний возраст -  $48,2 \pm 1,1$  года) и 83 больных (2-я группа) с АКА (63 мужчины и 20 женщин; средний возраст -  $50,3 \pm 0,9$  года). Больные 2-й группы были разделены на две подгруппы. В подгруппу 2а вошли больные со стенозами коронарных артерий менее 50%. В подгруппу 2б вошли больные со стенозами коронарных артерий более 50%. Всем больным проводились коронароангиография (Angioscop D-33, Digitron 3 VACI «Siemens»), велоэргометрия (SICARD 440S «Siemens») и эхокардиография (Sonos-2500 «Hewlett Packard») по стандартным протоколам. Диагноз СХ выставлялся на основании общепризнанных критериев: 1) приступы стенокардии напряжения (возможно, в сочетании с приступами в по-

кое); 2) типичные ишемические изменения на ЭКГ при проведении велоэргометрии; 3) интактные субэпикардиальные коронарные артерии; 4) отсутствие грубых нарушений сократительной функции левого желудочка в состоянии покоя; 5) отсутствие признаков вазоспазма (отрицательный тест с гипервентиляцией и холоддовая проба).

Из исследования были исключены больные не давшие информированного согласия, больные с сахарным диабетом, тяжелой артериальной гипертензией, пороками сердца и другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями. 50 больным 1-й группы и 75 больным 2-й группы проводилось суточное ЭКГ мониторингирование («Oxford»). Для больных 2-й группы рассчитывали процент суммарного поражения коронарных артерий [6]. За 4 суток до исследования больным отменяли антиангинальные препараты. Статистическую обработку проводили с помощью статистического пакета Statistica 4.3 с использованием дисперсионного анализа, метода множественных сравнений (критерий Даннета), анализа таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$ ) и корреляционного анализа. Во всех случаях уровень значимости  $p$  принимали  $< 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При проведении суточного ЭКГ мониторингирования ишемические изменения были зарегистрированы у 52% больных с СХ и у 43% больных с АКА (табл. 1). Максимальная депрессия ST, суммарное время ишемии и количество эпизодов депрессии ST в группе больных с СХ были такие же, как в группе 2б, т.е. в группе больных с выраженными, гемодинамически значимыми стенозами. Среднесуточная ЧСС, максимальная ЧСС и ЧСС, при которой возникала ишемия миокарда, были достоверно выше в группе больных СХ (см. табл. 1).

Таблица 1

Показатели суточного ЭКГ мониторингования

Показатель	1-я группа n=50	2-я группа n=75	Подгруппа 2а n=20	Подгруппа 2б n=55
Количество больных, у которых были зарегистрированы ишемические изменения	26 (52%)	32 (43%)	6 (32%)	25 (46%)
Максимальная депрессия ST (мм)	1,52±0,13	1,48±0,09	1,37±0,16	1,48±0,12
Суммарное время ишемии (минуты)	68,7±24,6	69,5±18,4	56,3±31,7	72,9±21,9
ЧСС, при которой возникла ишемия	111,8±4,2	91,9±3,5*	95,3±14,0	90,9±2,6*
Количество эпизодов депрессии ST в течение суток	13,5±4,8	13,2±2,9	12,4±5,6	13,1±3,6
Максимальная ЧСС	136,2±5,3	115,2±1,9*	113,2±9,4*	114,8±3,1*
Минимальная ЧСС	46,8±1,5	48,1±0,8	47,0±0,93	47,6±1,14
Средняя ЧСС в течение суток	78,5±1,4	67,5±1,0*	67,2±4,5*	66,8±1,4*

**Примечание:** отмечены статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ) с показателями 1-й группы (критерий Даннета).

По данным велоэргометрии (ВЭМ) толерантность к физическим нагрузкам (ТФН), сдвиги ЧСС и двойного произведения (ДП) в процентах от исходного уровня достоверно не различались в исследуемых группах. Однако максимальная и суммарная депрессия сегмента ST в группе больных с СХ (1-я группа) были значительно большими (на 49,4% и 61,4%, соответственно), по сравнению с аналогичными показателями больных 2-й группы (табл. 2).

Таким образом, при прочих равных условиях, у больных с СХ, несмотря на отсутствие стенозов коронарных артерий, физическая нагрузка сопровождается значительно более выраженной ишемией миокарда, чем у больных с АКА.

Вазодилатационный коронарный резерв в основном зависит от резистивных интрамуральных артерий и артериол [3, 9], поражение которых играет ключевую роль в патогенезе СХ [2, 11, 12, 14]. В то же время, у больных с АКА в первую очередь поражаются субэпикардальные артерии. Это принципиальное различие в патогенезе СХ и ИБС со стенозирующим коронарным атеросклерозом объясняет полученные результаты. Худшие показатели ВЭМ у больных СХ обусловлены тем, что у них в первую очередь поражаются те отделы коронарного русла, которые в наибольшей степени отвечают за состояние вазодилататорного коронарного резерва. Это также подтверждается данными корреляционного анализа зависимости между величиной депрессии сегмента ST при ВЭМ и достигнутой ЧСС. У больных с СХ между этими показателями имеется прямая корреляционная зависимость ( $r = +0,411$ ;  $p < 0,01$ ), т.е. в условиях изначально ограниченного коронарного резерва повышение потребности миокарда в кислороде на фоне возрастания ЧСС сопровождается пропорциональным нарастанием ишемии миокарда. У больных с АКА эта зависимость носит обратный характер ( $r = -0,473$ ;  $p < 0,001$ ), т.е. относительно сохраненный коронарный резерв позволяет лучше компенсировать возрастающую потребность миокарда в кислороде и, соответственно, достигнуть больших значений ЧСС. Дополнительным фактором, ограничивающим функциональный коронарный резерв у больных с СХ, является более высокий уровень

Таблица 2

Показатели ВЭМ

Показатель	1-я группа n=54	2-я группа n=83	Подгруппа 2а n=22	Подгруппа 2б n=61
Исходная ЧСС	81,6±2,0	74,2±1,6"	74,9±2,8*	73,9±1,9*
Прирост ЧСС в % от исходной	+ 70,6±4,8	+ 67,2±3,1	+ 74,3±6,2	+ 64,3±3,5
ТФН ( Вт)	89,6±6,1	96,3±3,9	108,8±8,9	91,0±4,1
Максимальная депрессия ST (мм)	1,27±0,06	0,85±0,08*	0,69±0,16*	0,92±0,09*
Суммарная депрессия ST (мм)	3,18±0,24	1,97±0,23*	1,51±0,35*	2,17±0,29*

**Примечание:** отмечены статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ) с показателями 1-й группы (критерий Даннета).

потребления кислорода в покое, на что указывают достоверно большие исходные значения ЧСС (табл. 2) и средней ЧСС в течение суток (табл. 1). Аналогичные результаты получены также другими авторами [13] и трактуется как проявление более высокого тонууса симпатической нервной системы у данного контингента больных. Имеются данные, что уровень ЧСС, по-видимому, прямо определяет продолжительность жизни, и тахикардия связана с плохим долгосрочным прогнозом [15].

Было бы неправильно считать, что у больных с АКА поражение ограничивается только субэпикардальными артериями. Данные биопсии показывают, что у больных с АКА изменяются также морфо-функциональные характеристики терминальных артерий миокарда, обусловленные перестройкой всех слоев и структур сосудистой стенки [10].

Для оценки удельного значения этих изменений в формировании функционального коронарного резерва у больных со стенозами субэпикардальных артерий мы проанализировали изменения показателей ВЭМ в зависимости от величины процента суммарного поражения коронарных артерий. В качестве контрольной группы были выбраны 9 человек, у которых величина стенозов коронарных артерий, по данным коронароангиографии, не превышала 10%, т.е. эти стенозы не могли оказывать какого-либо заметного влияния на коронарную гемодинамику и, соответственно, изменения функциональных показателей при нагрузочных пробах у этих больных практически целиком должны были зависеть от состояния терминальных артерий миокарда и микроциркуляторного русла. Остальные больные (74 человека) были разделены на квартили в зависимости от величины процента суммарного поражения коронарных артерий, рассчитанного по методике Петросяна Ю.С. и Иоселиани Д.Г. [6]. Результаты представлены в таблице 3. Несмотря на то, что процент суммарного поражения коронарного русла с первого по четвертый квартиль возрастал в 11 раз, показатели ВЭМ достоверно не отличались от показателей контрольной группы (табл. 3).

Таким образом, выраженность ишемии миокарда при физической нагрузке у большинства обследованных больных не зависела от степени суммарного поражения субэпикардальных артерий и, следовательно, была обуслов-

Таблица 3

Изменения показателей ВЭМ в зависимости от величины процента суммарного поражения коронарных артерий

Показатель	Контроль (n=9)	1-й квартиль (n=17)	2-й квартиль (n=21)	3-й квартиль (n=17)	4-й квартиль (n=19)
Процент суммарного поражения коронарных артерий	--	4,16±0,5	12,6±0,82	25,8±1,0	46,2±3,2
ТФН (Вт)	91,7±12,5	114,1±8,8	106,5±7,3	90,6±5,8	75,0±6,6
Прирост ЧСС в процентах от исходной	+82,0±10,0	+73,2±7,1	+72,2±6,6	+61,7±5,8	+56,3±4,1
Максимальная депрессия ST (мм)	0,99±0,18	0,66±0,13	0,87±0,16	0,79±0,16	1,43±0,15
Суммарная депрессия ST (мм)	1,61±0,57	1,61±0,36	1,93±0,43	1,98±0,63	3,41±0,39
Длительность заболевания (месяцы)	40,7±10,8	44,5±12,0	42,1±5,76	37,2±10,8	69,6±19,2
Возраст (годы)	53,8±2,4	46,6±2,0	49,7±1,8	51,6±1,9	51,3±1,6

**Примечание:** достоверность различий с контрольной группой определяли методом множественных сравнений (критерий Данкета).

лена изменениями периферических отделов коронарного артериального русла.

Хотя, по данным суточного ЭКГ мониторинга, частота и выраженность эпизодов ишемии миокарда у больных с СХ были такими же, как и в группе больных с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, а величина депрессии сегмента ST при ВЭМ была значительно большей, инфаркты миокарда в этой группе больных встречались намного реже. При одинаковой средней длительности заболевания (38,8±5,8 мес. - больные с СХ и 41,6±6,1 мес. - больные с АКА) в группе с СХ только 17% больных имели в анамнезе указания на перенесенный инфаркт миокарда, в то время как в группе больных с АКА данный показатель равнялся 52% ( $\chi^2=15,695$ ;  $p<0,001$ ). Это можно объяснить наличием атеросклеротических бляшек у больных с коронарным атеросклерозом, нестабильность которых рассматривается в настоящее время как один из важнейших факторов риска развития острой коронарной окклюзии [1]. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с АКА с первого по третий квартили не наблюдается достоверных различий в частоте инфарктов миокарда по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2 = 4,983$ ;  $p=0,23$ ), несмотря на значительный прирост величины суммарного поражения коронарных артерий (табл. 4). В четвёртом квартиле частота инфарктов миокарда была достоверно выше по сравнению с контролем и 1-3 квартилями, однако и средняя длительность заболевания в этом квартиле была примерно в 1,5 раза большей, что могло обусловить увеличение количества инфарктов миокарда в этой группе. Похожие результаты были

получены при изучении зависимости частоты инсультов от степени стеноза внутренней сонной артерии [8]. Авторами было показано, что частота развития инсульта зависит от морфологии атеросклеротических бляшек, но не от степени стенозирования артерии.

Таким образом, складывается впечатление, что риск развития инфаркта миокарда зависит не столько от объёма поражения коронарного русла, сколько от наличия или отсутствия атеросклеротической бляшки как таковой. Это согласуется с данными о том, что нестабильность атеросклеротической бляшки, в первую очередь, зависит не от её величины, а от морфологии. Наиболее подвержены разрывам небольшие по величине, но непрочные «молодые» бляшки-атеромы, которые, как правило, формируют гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий [1].

Как показывают наши исследования, функциональный коронарный резерв у больных СХ ниже, чем у больных с АКА. Однако риск развития инфаркта миокарда у больных с АКА выше. Как у больных с СХ, так и у больных с АКА, функциональный коронарный резерв, в первую очередь, зависит от состояния терминальных отделов коронарного артериального русла. В то же время, риск развития инфаркта миокарда, в первую очередь, обусловлен поражением субэпикардальных артерий, т.е. наличием в них атеросклеротических бляшек и относительно мало зависит от объёма поражения коронарного русла.

Таким образом, можно полагать, что у больных, как с АКА, так и с СХ, степень поражения терминальных отделов коронарных артерий, определяющая величину коронарного резерва, а, следовательно, и переносимость физи-

Таблица 4

Частота инфаркта миокарда в зависимости от величины процента суммарного поражения коронарных артерий

Показатель	Контроль (n=9)	1-й квартиль (n=17)	2-й квартиль (n=21)	3-й квартиль (n=17)	4-й квартиль (n=19)	$\chi^2$	p
Процент суммарного поражения коронарных артерий	--	4,16±0,5	12,6±0,82	25,8±1,0	46,2±3,2	22,354	0,0001
Количество больных, перенесших инфаркт миокарда	1(11%)	7 (41%)	8 (38%)	9 (53%)	18 (95%)		

ческих нагрузок, в значительной мере будет влиять и на качество жизни пациентов. Однако прогноз жизни этих больных, во многом определяемый риском развития инфаркта миокарда, будет в большей степени обусловлен характером поражения субэпикардальных артерий.

#### Выводы

1. У больных с СХ, несмотря на отсутствие стенозов коронарных артерий, физическая нагрузка сопровождается значительно более выраженной ишемией миокарда, чем у больных с АКА.

#### Литература

1. Грацианский НА. Стабилизация и регрессия атеросклероза в ангиографических исследованиях у человека - «косметический» эффект или реальное вмешательство в течение коронарной болезни сердца? // Кардиология. 1995; 6: 4-19.
2. Карпов Р.С., Павлюкова Е.Н., Мордовин В.Ф. Синдром X. / В кн.: Актуальные вопросы кардиологии. Томск. 1994; 8: 53-66.
3. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. Томск, 1998.
4. Майчук Е.Ю., Мартынов А.И., Виноградова Н.Н., Макарова И.А. Синдром X. // Клиническая медицина. 1997; 3: 4-7.
5. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. М, 1986, 272.
6. Петросян Ю.С., Иоселиани Д.Г. О суммарной оценке состояния коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. 1976; 11: 41-46.
7. Полтавская М.Г., Аллилуев И.Г. Синдром X - особая форма ишемической болезни сердца? // Клиническая медицина. 1993; 3: 57-58.
8. Смирнова И.М., Криковцов А.С., Абалмасов В.Г., Иванов С.В. Клинико-ультразвуковые сопоставления у больных с атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии. / В кн.: Тезисы Международного симпозиума «Ишемия мозга». Санкт-Петербург. 1997, 92-93.

2. Выраженность ишемии миокарда при физической нагрузке у большинства обследованных больных с АКА не зависела от степени суммарного поражения субэпикардальных артерий.
3. Несмотря на то, что функциональный коронарный резерв у больных с СХ был существенно меньше, чем у больных с АКА, риск развития инфаркта миокарда у больных с АКА был значительно выше.
4. Частота развития инфаркта миокарда в группе больных с АКА мало зависела от величины суммарного поражения коронарных артерий.

9. Трубецкой А.В. Физиология и патофизиология коронарного кровообращения. // Бюллетень ВКНЦ АМН СССР. 1981; 1: 95-102.
10. Фуркало Н.К., Гавриш А.С. Ультраструктура терминальных артерий миокарда при хронической ишемической болезни сердца. // Кардиология. 1984; 4: 91-95.
11. Cannon R.O., Epstein S.E. «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. // Am. J. Cardiol. 1988; 61: 1338-1343.
12. Epstein S.E., Cannon R.O. Site of increased coronary resistance to flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. // J. Am. Coll. Cardiol., 1986; 8: 459-461.
13. Galassi A.R., Kaski J.C., Crea F., Pupita G., Gavrielides S., Tousoulis D. Heart rate response during exercise testing and ambulatory ECG monitoring in patients with syndrome X. // Am. Heart J. 1991; 122: 458-463.
14. Opherck D., Zebe H., Weihe E., Mall G., Durr C., Gravert B., Mehmel H.C., Schwarz F., Kubler W. Reduced coronary dilatatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. // Circulation. 1981; 63: 817-825.
15. Palatini P.J.S. Heart rate and the cardiovascular risk. // J. Hypertens. 1997; 15: 3-17.

#### Abstract

*The aim of this research was to study the functional coronary reserve and frequency of myocardium infarction in patients with cardiologic syndrome X (CX) in comparison with patients with stenosing atherosclerosis of coronary artery (ACA). 54 patients with CX and 83 patients with ACA were examined. Coronaroveniculography, veloergometry, echo, daily ECG monitoring were conducted. It was proved that functional coronary reserve in CX patients is lower than in ACA patients. However risk of myocardial infarction development is higher in ACA patients. In the first place, functional coronary reserve depends on state of terminal sectors of coronary arterial channel both in CX and ACA patients. At the same time risk of myocardial infarction development is above all conditioned by damage of subepicardial arteries, i.e. presence of atheromas in them and relatively little depends on volume of coronary channel's damage.*

**Keywords:** cardiologic syndrome X, functional coronary reserve, risk of myocardial infarction development.

Поступила 07/12-1999

\* \* \*