

ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ
КАРДИОСКЛЕРОЗОМ НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ И
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Петрова Е. Б.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

3-я кафедра внутренних болезней;

УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности в Европе и в Республике Беларусь (8,9,11), а крупноочаговый инфаркт миокарда - одна из ведущих причин инвалидизации и смертности населения во всем мире.

В литературе активно дискутируется вопрос влияния абдоминального типа ожирения на функциональное состояние коронарного эндотелия, систолической и диастолической ишемической дисфункции левого желудочка, скорость и течение процессов постинфарктного ремоделирования миокарда у этой группы лиц. Обсуждается более быстрое, чем у пациентов без

избыточного веса развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, возникновение нарушений ритма и повышение риска внезапной смерти (13). Согласно результатам американских эпидемиологических исследований, в США более 2,5% взрослого тучного населения - пациенты, перенесшие Q-инфаркт миокарда с клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), что составляет около 5 млн. человек, причем ежегодно регистрируется до 400 тыс. новых случаев заболевания.

Число лиц с декомпенсацией ХСН на фоне постинфарктного кардиосклероза составляет более 2% от всех госпитализированных в стационары. В США за последние 30 лет смертность пациентов, страдающих ожирением, от ХСН увеличилась в 4 раза, пятилетняя смертность составляет более 60% среди мужчин и 40% среди женщин (1). В Великобритании ежегодно около 1 млн. госпитализаций ассоциировано с острым коронарным синдромом на фоне абдоминального ожирения, а у 6-8% пациентов в дальнейшем развивается нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или наступает смерть в течение 1-го года после постановки диагноза нестабильной стенокардии (2).

Накопленные врачами разных стран данные свидетельствуют в пользу наличия у тучных пациентов прогностически неблагоприятного масштабного атеросклеротического поражения коронарных артерий чаще, чем у лиц без избыточной массы тела (8,9,13). Появились работы, констатирующие неблагоприятное влияние абдоминального ожирения и метаболического синдрома на эффективность реваскуляризации миокарда при проведении интервенционных и кардиохирургических вмешательств (12).

К концу XX века оформились теоретические основы нового направления фундаментальных и клинических исследований в области патологии сердечно-сосудистой системы: участие эндотелия в патогенезе, дискутируются способы эффективной коррекции его дисфункции (3,7,10). Эндотелий играет ведущую роль в гемостазе за счет продукции как веществ обладающих прокоагулянтными и проагрегационными свойствами (фактор Виллебранда, ингибитор активатора плазминагена, фактор активации тромбоцитов, эндотелин и др.), так и обладает антикоагулянтной, антитромботической и антиагрегационной активностью (синтез оксида азота, тканевого активатора плазминогена и др.). Неповрежденный эндотелий обеспечивает свободный ток крови по сосудам: препятствует свертыванию крови и образованию тромбов.

Обсуждается вклад дисфункции эндотелия в масштабы атеросклеротического поражения коронарного русла (10), опосредованное влияние эндотелия на сосудистый тонус и развитие вазоспастической стенокардии посредством освобождения сосудорасширяющих (оксид азота,

адреномедулин, натрийуретический пептид С-типа, простаглицлины) и сосуодосузивающих факторов (эндотелин, тромбоксан и др.) (6).

Активно изучается роль эндотелиальной дисфункции в дезадаптивном характере постинфарктного изменения геометрии левого желудочка и прогрессировании ХСН (14).

Нарушение продукции эндотелина-1. Одним из активных цитокинов, выделяемых эндотелием сосуодов, является эндотелин-1 - пептид, обладающий мощными вазоконстрикторными и митогенными свойствами (3). Синтез эндотелина-1 потенцируется многими факторами, в том числе ангиотензином II, тромбином, ишемией, гипоксией, модифицированными ЛПНН (3).

Доказано, что повышенный уровень эндотелина-1 в крови напрямую связан с увеличением частоты развития ишемии и инфарктов миокарда, а высокий уровень его или предшественника у больных инфарктом миокарда служит предиктором неблагоприятного прогноза (3,7,10). Изучается способность высоких концентраций эндотелина-1 потенцировать аритмии сердца. Несомненный интерес представляют проводимые в мире изыскания, направленные на выявление возможной связи между выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла, клиническими проявлениями нестабильной в том числе вазоспастической стенокардии, постинфарктным ремоделированием миокарда левого желудочка, прогрессированием ХСН и уровнем эндотелина-1 в крови (14).

Нарушение продукции азота оксида (NO). Азота оксид - мощный вазодилатирующий фактор, синтезирующийся во всех типах эндотелия, независимо от диаметра и анатомического расположения сосуода (6), образуется из L-аргинина под действием NO-синтетазы. Его продукция возрастает при увеличении кровотока (сил сдвига, действующей на стенки сосуодов) и под действием ряда химических агентов: ацетилхолина, гистамина, норадреналина и др. После синтеза в эндотелиоцитах азота оксид проникает в просвет сосуода и доставляется к гладкомышечным клеткам. Мутация гена NO-синтетазы часто обнаруживается у больных со спастической стенокардией и инфарктом миокарда.

Азота оксид, являясь полипотентной молекулой, ингибирует вовлечение в патогенез атеросклероза моноцитов, их диффузию в субэндотелиальное пространство и дифференциацию в макрофаги и пенистые клетки (4); тормозит продукцию провосполительных цитокинов; уменьшает экспрессию молекул адгезии лейкоцитов, ингибирует макрофагальный колониестимулирующий фактор. Снижение экспрессии азота оксида способствует прогрессированию атеросклероза, гипертрофии сосуодистой стенки и левого желудочка,

повышению проницаемости сосудов, развитию микроангиопатий, что в свою очередь усугубляет дисфункцию эндотелия (2,4).

Цель исследования: оценить особенности функциональной активности эндотелия и атеросклеротического поражения коронарного русла у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом на фоне абдоминального ожирения.

Материалы и методы: исследование проводилось на базе кардиологических отделений №1 и №3 УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска и отдела лучевой диагностики рентгенологического отделения УЗ «Минского консультационно - диагностического центра». Изучены антропометрические показатели 76 пациентов, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), размер окружности талии (ОТ), соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

Для достоверной оценки объема и регионарных особенностей распределения жировой ткани был выбран метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (iDXA) с использованием программы BodyComposition на денситометре «ProdigyLunar» фирмы GeneralElectricMedicalSystems (США) с оценкой трендов TotalBody (общего содержания жировой ткани), Android (андроидного компонента), A/G Ratio (соотношения андроидного и гиноидного компонентов), Legs/Total (соотношения общего и содержания жировой ткани в нижних конечностях), (Arms + Legs)/Total (соотношения общего и периферического содержания жировой ткани).

«Золотым стандартом» оценки состояния коронарного русла и диагностики гемодинамически значимых стенозов является селективная рентгенконтрастная коронароангиография (КАГ). Альтернативной экономически более доступной малоинвазивной методикой получения изображения структур сердца и диагностики коронарного атеросклероза является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) со скринингом коронарного кальция и контрастным усилением - КТ-коронарография (5). Сравнительные исследования показывают, что диаметры коронарных сосудов, определенные с помощью КТ- и селективной коронароангиографии, практически совпадают (чувствительность-83% и специфичность метода-88%).

Исследование липидного спектра крови проводилось энзиматическим колориметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе ФП-901 («Labsystems», Финляндия) при помощи диагностических ферментных наборов «Liquick CHOL-60», «Liquick-TG-60», «HDL-cholesterol» фирмы «Cormay P.Z.». Определялось содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС

ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Сывороточную концентрацию эндотелина-1, NO, лептина и адипонектина определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов фирмы DRG International, Inc. (США). В основе ИФА - иммунная реакция антигена с антителом. Материалом для исследования являлась сыворотка крови пациента, взятой утром натощак из кубитальной вены. Для определения уровня адипонектина в сыворотке крови исследуемых был выбран конкурентный метод, уровня лептина - метод двойного связывания. В качестве нормальных уровней адипоцитокинов были приняты нормативные показатели фирмы-изготовителя: адипонектин - 10 - 35 нг/мл; лептин - у мужчин $3,84 \pm 1,79$ нг/мл и $7,36 \pm 3,73$ нг/мл у женщин. Чувствительность и специфичность твердофазного иммуноферментного анализа - 90% и 95% соответственно.

Обработка результатов выполнялась на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов Excel и Statistica 6.0. Полученные данные интерпретировались как достоверные, а различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза равной или больше 95% ($p < 0,05$).

Полученные результаты: На основании полученных клинико-антропометрических данных в состав основной группы было включено 55 пациентов (42 мужчин и 13 женщин) с постинфарктным кардиосклерозом и абдоминальным ожирением: у мужчин: ОТ > 94см, ОТ/ОБ > 0,9; у женщин: ОТ > 80 см, ОТ/ОБ > 0,85 и ИМТ > 25,0. В группу сравнения - 21 пациент: 19 мужчин и 2 женщины, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда, не имевших избыточного веса и абдоминального ожирения. Средний возраст пациентов основной группы составил $55,0 \pm 6,5$ лет, группы сравнения - $53,0 \pm 5,01$.

По результатам iDXA масса жира в абдоминальной области в основной группе составила $3437,68 \pm 125,13$ гр., в группе сравнения $1597,71 \pm 145,99$ гр. ($p < 0,001$), соотношение A/G Ratio - $1,34 \pm 0,02$ (в группе сравнения $1,12 \pm 0,05$), что подтверждает преобладание висцерального компонента жировой ткани у пациентов основной группы ($p < 0,001$). Вместе с тем, в группе пациентов с абдоминальным ожирением по данным iDXA наблюдались достоверно более низкий индекс (Arms + Legs)/Total (в основной группе $0,52 \pm 0,01$, в группе сравнения $0,61 \pm 0,03$, $p < 0,01$).

Анализ липидного спектра выявил в группе пациентов с абдоминальным ожирением прогностически неблагоприятное повышение уровня холестерина липидов низкой плотности ($3,51 \pm 0,13$ ммоль/л и $2,91 \pm 0,14$ ммоль/л

соответственно, $p < 0,05$), холестерина липидов очень низкой плотности ($0,65 \pm 0,03$ ммоль/л и $0,45 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно, $p < 0,01$).

Определение уровня эндотелина-1 было выполнено 20 пациентам основной и 20 - группы сравнения. В группе пациентов с абдоминальным ожирением уровень эндотелина-1 был выше, чем у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом без избыточного веса и висцерального ожирения ($0,717 \pm 0,027$ нг/мл и $0,496 \pm 0,036$ нг/мл соответственно, $p < 0,01$).

Определение уровня NO было выполнено 20 пациентам основной и 20 - группы сравнения. В группе пациентов с абдоминальным ожирением уровень NO был ниже, чем у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом без избыточного веса и висцерального ожирения ($10,2 \pm 1,277$ нг/мл и $49 \pm 5,49$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$).

Определение уровня адипонектина и лептина в плане данной работы было выполнено 40 пациентам отобранных групп. Частота выявления гипoadипонектинемии (уровень адипонектина < 10 нг/мл) в группе пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, страдающих абдоминальным ожирением, была достоверно выше чем в группе сравнения и составила 75,0% ($n = 15$) и 45% ($n = 9$) соответственно ($\chi^2 = 5,16$, $p < 0,05$). В основной группе пациентов полученные значения адипонектинемии были меньше аналогичных значений в группе пациентов без избыточного веса (6,13 (5,05; 10,05)) нг/мл против 10,55 (7,10; 16,75) нг/мл, $p < 0,05$).

Гиперлептинемия (уровень лептина в сыворотке крови $> 5,63$ нг/мл для мужчин и $> 11,09$ нг/мл для женщин) зарегистрирована у большинства пациентов с постинфарктным кардиосклерозом на фоне абдоминального типа ожирения - 95,0% ($n = 19$) и только у 25,0% ($n = 5$) пациентов группы сравнения, ($\chi^2 = 12,03$, $p < 0,001$). Полученные межгрупповые различия частоты выявления гиперлептинемии укладывались в полученные данные сравнительного анализа межгрупповых уровней сывороточной концентрации лептина - пациенты, страдающие висцеральным ожирением характеризовались большими значениями данного показателя (11,1 (8,2 - 21,8) против 3,1 (1,6 - 6,2) нг/мл, $p < 0,001$).

По данным МСКТ в группе пациентов с абдоминальным ожирением различные по степени и протяженности стенозы коронарных артерий диагностированы у 76,4% ($n=42$), а в группе сравнения - у 71,4% ($n=15$) пациентов. В группе пациентов с висцеральным ожирением удельный вес лиц с гемодинамически значимым по данным МСКТ поражением (стеноз $> 50\%$) коронарного русла был незначительно выше, чем в группе сравнения и составил 63,6% ($n=35$) и 52,4% ($n=11$) соответственно. Вместе с тем, в группе пациентов с абдоминальным ожирением был достоверно выше удельный вес

лиц с формированием 2-3 гемодинамически значимых стенозов - 38,2% (n=21), в группе сравнения - 14,3% (n=2), $p < 0,05$.

Выводы:

1. Анализ липидного спектра выявил в группе пациентов с абдоминальным ожирением прогностически неблагоприятное повышение уровня атерогенных фракций липопротеидов: ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП.
2. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом на фоне абдоминального ожирения по данным мультиспиральной компьютерной томографии со скринингом коронарного кальция и контрастированием коронарных артерий выявлена большая масштабность атеросклеротического процесса в коронарном бассейне, сопровождающаяся высокой частотой выявления гемодинамически значимого стенозирующего атеросклеротического поражения, многососудистого поражения, увеличением общего количества стенозированных участков.
3. В группе пациентов с висцеральным ожирением постинфарктный кардиосклероз протекает на фоне картины секреторной дисфункции эндотелия в пользу прогностически неблагоприятного повышения уровня вазоконстрикторов (эндотелина-1) и снижения вазодилатирующего влияния азота оксида, ассоциированных с атеросклеротическим повреждением сосудистого русла и высоким риском сердечно - сосудистых заболеваний.

Литература

1. Беленков, Ю.Н. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. - 2000. - Т. 1, № 1. - С. 4-6.
2. Киселев М. В. Роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией// Автореферат к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М, Медицина, 2008
3. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, В.Н. Каретникова и др // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2007. - №2. - С.28-33.
4. Марков, Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза / Х.М. Марков // Кардиология. - 2009. - № 11. - С. 64-74.
5. Терновой, С.К. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий / С.К. Терновой, В.Е. Синицин, Н.В. Гагарина. - М.: Атмосфера, 2003. - 144 с.: ил.

6. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин // Российский кардиологический журнал. - 2008. - №1 (69) - С. 71-75.
7. Сыволап, В.Д. Уровень эндотелина-1 при осложненном течении инфаркта миокарда / В.Д. Сыволап, С.Н. Пивоваров, В.В. Сыволап // Врачебное дело. Лікарська справа. - 2002. - №2. - С. 139-140.
8. ABSs of Cardiovascular Disease Risk Management / E. Braunstein (et al.) // Cardiology Rev. - 2001. - Vol. 9. - P.96-105.
9. Brotous, C. Cinderella of Cardiovascular Risk Factors / C. Brotous, J. Soler // European Heart Journal. - 2000. - Vol. 21. - P.793-795.
10. Endothelial progenitor cells. New hope for a broken heart / P.E.Szmitko, P.Fedak, R.Weisel (et al.) // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 3093-3100.
11. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: executive summary // European Heart Journal. - 2000. - Vol. 28. - P. 2375-2414.
12. Metabolic syndrome is a predictor for an ECG sign of no-reflow after primary PCI in patients with acute ST-elevation myocardial infarction / Z. Tartan (et al.) // Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. - 2008. - Vol. 18. - P. 441-447.
13. Obesity and Adiponectin in acute myocardial infarction / Piestrzeniewicz K. (et al.) // Cardiology Journal, 2007; Vol. 14. - № 1. - P. 29-36.
14. Relationship between transcardiac gradient of endothelin-1 and left ventricular remodeling in patients with first anterior myocardial infarction / T. Tsutamoto, A. Wada, M. Hayashi (et al.) // Eur. Heart J. - 2003. - Feb. N 24(4). - P. 294-296.