

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У ПАЦИЕНТОВ С ИНТРАМУРАЛЬНЫМ ХОДОМ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Дечко С. В., Ходосовская Е. В., Митьковская Н. П.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В основе патогенетического действия интрамурального хода коронарной артерии лежит транзиторная ишемия миокарда, способная служить основой острого сердечно-сосудистого события. Для оценки состояния коронарного русла в ходе исследования определен уровень эндотелина-1 в плазме крови у пациентов с верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии и лиц из группы контроля. Полученные данные свидетельствуют о повышении значения вазоактивного агента у пациентов с туннелированным сегментом.

Ключевые слова: интрамуральный ход коронарной артерии, транзиторная ишемия миокарда, эндотелин, атеросклероз.

Введение. Интрамуральный ход коронарной артерии (далее — ИХКА) — врожденное явление залегания участка сосуда в толще волокон миокарда. Несмотря на то, что пациенты с данной аномалией имеют благоприятный клинический прогноз, в литературе регулярно появляются данные о неблагоприятных исходах сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с наличием туннелированного сегмента. В современной литературе интрамуральный ход коронарной артерии также упоминается как миокардиальный мостик, «туннелированная» или «ныряющая артерия». Первые публикации по данной тематике относят к 1951 г.

Для верификации диагноза используется коронароангиография. Для уточнения тяжести стеноза применяется также внутрисосудистая ультрасонография с интракоронарным доплеровским исследованием. Выявляемые диастолические нарушения тока крови напрямую связаны с сократительной функцией миокарда. Получаемые в ходе исследования данные указывают на высокую вариативность длины интрамурального сегмента, глубины его залегания, наличие более чем одного туннелированного участка, возможность влияния ориентации перекрывающего мышечного тяжа на функциональную значимость аномалии.

На сегодняшний день выделяются два значимо различающихся паттерна перекрытия сосуда мышечным тяжем. В более частом, «поверхностном», варианте мышечный тяж шел поперечно артерии, направляясь под острым углом или перпендикулярно к верхушке сердца. При «глубокой» ориентации волокна пересекали переднюю межжелудочковую ветвь поперечно, наискось или спирально, окружая ее мышечным пучком, идущим от вершины правого желудочка вплоть до межжелудочковой перегородки. Согласно предположению, «глубокая» ориентация могла приводить к сжиманию сосуда, компрометируя диастолический ток крови, и вызывать ишемию вовлеченного участка миокарда.

В некоторых случаях даже диагностика данной врожденной особенности может вызвать затруднения. В отличие от гипертрофической кардиомиопатии, проявления которой очевидны для врача, интрамуральный ход может остаться незамеченным из-за эпи- и перикардиальной жировой ткани. Как следствие — частота распространенности по данным аутопсий варьирует от 5 до 86 %. Самое большое исследование, включавшее 1056 образцов, показало частоту встречаемости 26 %; 88 % из выявленных случаев имели локализацию в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии.

Популяционное исследование в Саудовской Аравии с использованием компьютерной томографии установило частоту встречаемости в 22,5 %. Большинство выявленных интрамуральных сегментов локализовались в передней межжелудочковой ветви (24,6 %) и располагались «поверхностно». В 57,3 % случаев зафиксированы явления атеросклероза коронарных артерий в участках проксимальнее мышечных мостиков. Значимых доказательств миокардиальной гипоперфузии вовлеченных участков не выявлено.

Таким образом, на основании различных исследований принято считать, что интрамуральный ход коронарной артерии встречается у каждого четвертого представителя популяции. Как следствие, туннелированный сегмент рассматривается в качестве доброкачественной вариации нормальной анатомии коронарного русла. Вместе с тем, пока большинство случаев протекает бессимптомно, неоднократно встречаются описания взаимосвязи между мышечным мостиком и стенокардитическими проявлениями у пациентов с исходом в инфаркт миокарда. Также имеется ряд клинических случаев, где интрамуральный ход коронарной артерии ассоциируется с желудочковыми аритмиями, синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью. Кроме того, по результатам более ранних исследований на основе анализа ответов пациентов с верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии на опросник качества жизни SF-36 можно предположить, что туннелированный сегмент может оказывать влияние на показатели качества жизни преимущественно в молодом возрасте. Отмечено влияние сужения просвета сосуда на показатели психического здоровья и жизненной активности пациентов.

Возраст дебюта симптомов может значительно различаться от детского до поздней зрелости. Эта вариативность может быть также частично обусловлена вторичностью по отношению к сопутствующей эндотелиальной дисфункции, клиническим проявлениям и другим факторам коморбидности патологии в зрелом возрасте. Несмотря на превалирование описания среди взрослых характер проявления интрамурального хода коронарных артерий у детей имеет схожий паттерн в различных исследованиях.

Связь между альтерациями в экспрессии вазоактивных агентов, в т. ч. эндотелина-1 (ET-1), и явлениями атеросклероза у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии, также называемым «мышечным мостиком», изучалась Masuda et al. [1]. ET-1 участвует на всех этапах патогенеза атеросклероза, даже когда бляшка клинически нераспознаваема. ET-1 является потенциальным вазоконстриктором и потенциальным митогеном для сосудистых гладкомышечных клеток, стимулируя их миграцию и рост. Поперечные срезы ПМЖВ с миокардиальным мостиком, полученные при аутопсиях, были исследованы от уровня устья левой коронарной артерии до верхушки сердца, после чего проведена реакция на антитела к ET-1. Количественное значение уровня атеросклероза, характерного для каждой конкретной секции, было подсчитано с использованием атеросклеротического индекса (например, отношение перекрестного участка интимы к перекрестному участку меди). Излишек атеросклероза был ниже под туннелированным

сегментом по сравнению с проксимальным и дистальным сегментами ПМЖВ, так же как и экспрессия ET-1. Вышеприведенная информация позволяет предположить, что интрамуральный ход коронарной артерии ассоциирован с развитием атеросклероза проксимальнее «ныряющей» артерии, но в настоящий момент нет никакой информации, указывающей на это как на независимый фактор.

Kuhn et al. [2] отметили выраженную вазоконстрикцию в ответ на ацетилхолин в самом туннелированном сегменте по сравнению с зонами проксимальнее от него, что было впоследствии подтверждено другими группами ученых. Более того, в целом более низкая экспрессия eNOS и ET-1 в участках миокардиальных мостиков скорее ведет к разобщению сосудистого ответа на ацетилхолин, что и подчеркнул Thogin [3] в исследовании коронарных артерий, полученных из сердец с дилатационной и ишемической кардиомиопатиями. Снижение экспрессии мускариновых рецепторов или разобщение их внутриклеточного сигнального пути может сделать эндотелий невосприимчивым к ацетилхолину, что приведет к повышенной вазоконстрикции в ответ на него. Отказ от классической концепции эндотелиальной дисфункции в туннелированном сегменте коронарной артерии может привести к отказу от общепринятой концепции атерогенеза и прогностических последствий, что в корне отличается от необструктивной болезни коронарных артерий, при которой дисфункциональный ответ на ацетилхолин показывает прогрессирование атеросклероза и будущие неблагоприятные сердечные события. Единственной объединяющей теорией может служить то, что анатомические и гемодинамические условия в миокардиальном мостике изменяют вазореактивность, в то же время не позволяя откладываться липидным частицам и, следовательно, образовываться и осложняться атероме.

Цель работы — определение уровня эндотелина-1 в плазме крови у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии.

Материалы и методы. Проведенное исследование осуществлялось на базе УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска. Объектом исследования послужили образцы биоматериала, взятого у пациентов с установленным ИХКА. Во всех случаях диагноз верифицирован интервенционно. Коронароангиография проводилась с использованием бедренного, лучевого и плечевого доступов на фоне местного обезболивания. После пункции сосуда через интравидеосер вводился диагностический катетер с последующей селективной катетеризацией коронарных артерий. Контрастное вещество подавалось дозированно с использованием автоматического инъектора. Съемка выполнялась в стандартных проекциях.

Иммуноферментный анализ выполнен в лаборатории биохимических методов исследования ЦНИЛ БГМУ. Полученная информация строго структурирована, на основании чего созданы электронные базы данных.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием компьютерной программы «Statistica 21.0» (StatSoft, Inc., USA).

Результаты и их обсуждение. Проанализированы 41 проба группы с верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии и 40 проб группы сравнения. При составлении дизайна исследования принималось во внимание, что основанные на аутопсиях исследования обнаружили меньшую экспрессию эндотелина-1 в зоне интрамурального хода коронарной артерии по сравнению с сегментами проксимальнее и дистальнее нее. Shioda et al. [4] не смогли подтвердить корреляцию ET-1 с уменьшением активности синтазы оксида азота в миокардиальном мостике *in vivo*. Вместе с тем, Xiang et al. [5] провели исследование у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии и без него для определения клинических особенностей спазма коронарных артерий и роли эндотелиальной дисфункции. Нагрузочную пробу с ацетилхолином прошли 118 пациентов. В дальнейшем их разделили на две группы: с мостиком (26) и без мостика (92). Результаты пробы с ацетилхолином, велоэргометрии, сцинтиграфии миокарда, уровень эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови сравнивали внутри когорты. Уровень эндотелина-1 в плазме был значительно выше в группе пациентов, имеющих туннелированный сегмент, по сравнению с группой контроля.

Cisek et al. [6] исследовали проявления атеросклероза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИХКА. Исследование включало группу людей, состоящую из 15 пациентов с мостиками (9 женщин, 60 %) и 14 лиц группы контроля (8 женщин, 57 %). Все пациенты прошли коронарную ангиографию. У всех исследуемых были измерены уровни эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови до и сразу после сокращения артерии на уровне бедренной артерии и коронарного синуса. Также у 13 пациентов с мостиком была выполнена внутрисосудистая ультрасонография. Значение ET-1 на уровне коронарного синуса было значительно выше у пациентов с туннелированным сегментом по сравнению со средними значениями. У пациентов группы контроля данные практически не отличались от нормы. Десять из 13 пациентов имели атеросклеротическую бляшку в проксимальном к мостику сегменте. Повышенный уровень ET-1 и патологические сведения внутрисосудистой ультрасонографии могут быть связаны с эндотелиальной дисфункцией и развитием атеросклероза у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии.

В настоящем исследовании у пациентов с верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии уровень эндотелина-1 в плазме крови варьировал в пределах от 0 до 270 пг/мл, в среднем составляя 57,76±9,45 пг/мл (медиана 60,51 пг/мл, интерквартильный размах 25–75 %: 17,5–71,5 пг/мл). У пациентов группы сравнения уровень эндотелина-1 в плазме крови варьировал в пределах от 2 до 95 пг/мл, в среднем составляя 35,65±4,09 пг/мл (медиана 25,89 пг/мл, интерквартильный размах 25–75 %: 14,25–54,75 пг/мл).

Таким образом, у пациентов исследуемой группы отмечено повышение уровня эндотелина-1 в плазме крови, что соответствует данным мировой литературы.

Заключение. Несмотря на низкий процент клинических проявлений среди пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии полученные данные свидетельствуют о повышении значения vasoactive агента у пациентов с туннелированным сегментом. Это можно расценить как проявления эндотелиальной дисфункции, инициирующие развитие атеросклероза, что способно в дальнейшем привести к развитию неблагоприятных проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы, и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. The effect of myocardial bridging of the coronary artery on vasoactive agents and atherosclerosis localization / T. Masuda [et al.] // J. Pathol. — 2001. — Vol. 193, № 3. — С. 408–414.
2. Evidence for endothelial dysfunction and enhanced vasoconstriction in myocardial bridges / F. E. Kuhn [et al.] // Am. Heart J. — 1991. — Vol. 122, № 6. — С. 1764–1766.
3. Thorin, E. Influence of nitric oxide synthase inhibition and endothelin-1 receptor blockade on acetylcholine-induced coronary artery contraction *in vitro* in dilated and ischemic cardiomyopathies / E. Thorin // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2001. — Vol. 38, № 1. — С. 90–98.
4. Vasomotility and nitric oxide bioactivity of the bridging segments of the left anterior descending coronary artery / N. Shiode [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 81, № 3. — С. 341–343.
5. Clinical features of coronary artery spasm patients with or without myocardial bridge / D. C. Xiang [et al.] // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. — 2008. — Vol. 36, № 1. — С. 40–43.
6. Effects of atrial pacing on coronary sinus endothelin-1 and nitric oxide levels in patients with myocardial bridging / D. Çiçek [et al.] // Acta Cardiol. — 2004. — Vol. 59, № 3. — С. 297–303.
7. Частота выявления интрамурального хода коронарных артерий / С. В. Дечко [и др.] // Кардиология в Беларуси. — 2016. — № 6 (8). — С. 832–833.

CHARACTERISTICS OF THE ENDOTHELIN-1 LEVEL IN PATIENTS WITH AN INTRAMURAL COURSE OF THE CORONARY ARTERY

Dechko S. V., Hodosovskaya E. V., Mitkovskaya N. P.

The pathogenetic effect of the intramural course of the coronary artery is based on the transient ischemia of the myocardium, which can serve as the basis for an acute cardiovascular event. To assess the state of the coronary flow during the study, the level of endothelin-1 in the blood plasma was determined in patients with verified intramural course of the coronary artery and persons from the control group. The data obtained indicate an increase in the value of the vasoactive agent in patients with a tunneled segment. This can be regarded as manifestations of endothelial dysfunction, which can later lead to the development of adverse manifestations from the cardiovascular system, and requires further study.

Keywords: intramural course of the coronary artery, transitory myocardial ischemia, endothelin, atherosclerosis.