

Неинвазивная диагностика коронарного атеросклероза

*Белорусский государственный медицинский университет,
Минский консультационно-диагностический центр*

Сегодня метаболический синдром рассматривается как лидирующая причина раннего формирования сердечно-сосудистых заболеваний. Широко обсуждаются факторы риска и патогенез ишемической болезни сердца, оптимальные методы диагностики метаболического синдрома, необходимость индивидуализации подходов к его коррекции, что отвечает целям профилактики ишемической болезни сердца. В нашем исследовании изучались клинические особенности проявления и ранней диагностики сердечно-сосудистой патологии у больных, имеющих коронарный атеросклероз в сочетании с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: атеросклероз коронарных артерий, метаболический синдром, маркеры воспаления, скрининг коронарного кальция.

Важным достижением в изучении проблемы роста заболеваемости и смертности от сер-дечно-сосудистой патологии стала разработка концепции метаболического синдрома (МС), при котором сочетание таких факторов риска, как инсулинорезистентность, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия, оказывает выраженный атерогенный эффект, увеличивающий повреждающий потенциал каждого компонента в конечном итоге в 2-3 раза [1, 2, 3, 5].

Фундаментальные исследования патогенеза МС, хотя и включали в себя материалы клинических наблюдений, достаточно далеко ушли от практической медицины. Согласно гипотезе G. Reaven пусковым механизмом каскада метаболических нарушений является ин-сулинорезистентность [7, 10]. Это многогранный синдром, который у каждого субъекта в зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности и внешнего воздей-ствия (гиподинамия, избыточное питание, хронический стресс) может проявиться различными заболеваниями - ожирением, АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) либо формированием МС [8]. Наличие дистанции между теоретиками и практиками особенно остро осознается кардиологами, которым постоянно, иногда с отрывом в десятилетие, приходится переосмысливать достижения теоретической науки, делая попытки их применения у больных и памятуя о том, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно растет. У многих исследователей и практических врачей возникают сомнения по поводу целесообразности использования понятия «метаболический синдром». Споры о терминах и классификациях всегда длительны и малопродуктивны. Начиная исследование, мы не стремились разрешить эту многогранную проблему, а лишь попытались заполнить некоторые «белые пятна» в национальном информационном поле практической кардиологии, сформировать свои подходы к пониманию клинической концепции метаболического синдрома.

Целью исследования являлось изучение клинических особенностей сердечно-сосудистой патологии у больных, имеющих МС в сочетании с ишемической болезнью серд-ца, поиск отличительных, «индивидуальных» черт коронарного атеросклероза при наиболее неблагоприятном сочетании факторов риска ИБС.

Материалы и методы исследования

Обследовано 87 пациентов с ИБС, находившихся на стационарном лечении в инфаркт-ном отделении УЗ «9-я ГКБ» г. Минска, и 30 здоровых лиц в возрасте от 30 до 52 лет. Для выявления МС у больных ИБС использовались критерии, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (1999) и Национальным институтом здоровья США в рамках АТР-III (2002). Обследованные группы были сопоставимы по полу, возрасту, форме ИБС и проводимой терапии.

Методы обследования включали сбор анамнестических данных, клиническое наблюдение, комплекс антропометрических, лабораторных и инструментальных (ЭКГ-12, ЭхоКГ, ВЭМ) исследований. В рамках диагностической программы коронарного атеросклероза впервые в Республике Беларусь использовалась методика количественного скрининга коронарного кальция. Кальциевый индекс (КИ) определялся по стандартному методу Agatston путем умножения площади кальцинированного поражения на фактор плотности.

Результаты и обсуждение

Из 87 пациентов, включенных в исследование, 47 имели наиболее неблагоприятное сочетание факторов риска и сформировали основную группу обследуемых лиц, имеющих помимо верифицированного диагноза ИБС достаточное количество диагностических критериев МС, включая наличие инсулинорезистентности. 40 человек, госпитализированных в стационар по поводу первичной клинической манифестации ИБС и прогрессирующей стенокардии, без МС вошли в группу сравнения. В контрольную группу было включено 30 соматически здоровых лиц, у которых отсутствовали анамнестические и клинические признаки ИБС и АГ. По половому составу, возрасту, форме ИБС, цифрам артериального давления и общего холестерина группы пациентов достоверно не различались. У больных ИБС+МС антропометрические величины (индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ)), уровень глюкозы натощак, триглицеролов, апо-В белков достоверно превышали аналогичные показатели в группе сравнения (табл. 1). Наряду с отягощенным семейным анамнезом ранней ИБС, было выявлено снижение ЛПВП, апо-А1 белков и соотношения апо-А1/апо-В у пациентов, имеющих метаболический синдром.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Показатель ($M \pm m$)	Группа ИБС+МС (n=47)		Группа ИБС (n=40)	
	Абс.	На 100 обл.	Абс.	На 100 обл.
Возраст, лет	46,12±3,21		45,54±4,87	
Давность ИБС, лет	2,02±0,43		1,82±0,51	
ИМТ, кг/м ²	35,27±4,32*		24,51±3,19	
Общий холестерол, ммоль/л	6,56±1,63		6,18±0,74	
Апо-А ₁ , ммоль/л	0,85±0,24*		1,35±0,07	
Апо-В, ммоль/л	2,39±0,31***		1,12±0,02	
Апо-А ₁ /Апо-В	0,82±0,12**		1,23±0,04	
Признак ($P \pm m$)	Абс.	На 100 обл.	Абс.	На 100 обл.
Семейный анамнез ранней ИБС	30	63,82±7,01*	14	35,0±7,54
Курение	19	40,42±7,16	12	30,0±7,24
Абдоминальное ожирение (объем талии 88 см у женщин, 102 см у мужчин)	32	68,09±6,78***	9	22,5±6,02
Артериальная гипертензия (130/85 мм рт. ст.)	43	91,49±4,07	36	90,0±4,74
Гипергликемия (110 мг/дл)	38	80,85±5,74***	8	20,0±6,32
Гипертриглицеролемия (150 мг/дл)	37	78,72±5,97***	12	30,0±7,25
Снижение уровня ЛПВП (50 мг/дл у женщин, 40 мг/дл у мужчин)	39	82,97±5,48**	21	52,5±7,89

Примечание. *-достоверность различий показателей в группах сравнения при $p < 0,05$, ** - при $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

При сравнительном анализе индексов инсулинорезистентности выявлено достоверное снижение чувствительности периферических тканей к инсулину у лиц с МС: среднее значение индексов НОМА-IR и FIRI в основной группе существенно превышало эти показатели в группе ИБС и здоровых лиц. Зарегистрированы достоверно более низкие, по сравнению с контрольной группой, значения индексов QUICKI и Belfiore (табл. 2).

Таблица 2

Показатели инсулинорезистентности объектов исследования

Индексы ИР (M±m)	Группа ИБС+МС (n=47)	Группа ИБС (n=40)	Группа контроля (n=30)
НОМА-IR	6,35±1,12****	2,16±0,24	2,81±0,42
FIRI	6,14±1,03**	3,12±0,24	1,73±0,39
QUICKI	0,212±0,004•	0,325±0,056	0,348±0,017
Belfiore	0,021±0,012•	0,034±0,017•	0,098±0,024
Caro	1,03±0,07	1,16±0,12	1,18±0,14

Примечание. * - достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при $p < 0,05$, *** - при $p < 0,001$, • - достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при $p < 0,05$, ** - при $p < 0,001$.

Анализ результатов ЭКГ-12 показал разнообразные, но малоспецифичные для МС изменения конечной части желудочкового комплекса, ритма и проводимости, что соответствует мнению других авторов, считающих ЭКГ малоинформативным методом для выявления особенностей клинической манифестации ИБС и прогнозирования течения коронарного атеросклероза.

При проведении нагрузочной пробы выполненная работа, пороговая мощность, толерантность к физической нагрузке, двойное произведение в группе ИБС+МС были меньше, чем у больных ИБС, но различия не достигли уровня достоверности (табл. 3). Основным критерием прекращения пробы в основной группе (ИБС+МС) были одышка и сердцебиение, в группе сравнения (ИБС) - приступы стенокардии (64,28±3,43, 87,21±3,84%, $p < 0,001$). У пациентов с МС регистрировалось менее продолжительное время выполнения нагрузки (487,32±42,81 сек., 724,37±52,31 сек., $p < 0,01$), что свидетельствует о более низких функциональных резервах сердечно-сосудистой системы у больных ИБС+МС и позволяет отнести эту величину к параметрам, диагностически значимым при определении особенностей и характера течения основного заболевания.

Таблица 3

Результаты велоэргометрической пробы у пациентов с ишемической болезнью сердца

Группы исследования	Данные ВЭМ			
	Время Нагрузки, сек	Пороговая мощность, Вт	Частота снижения сегмента ST, %	Частота приступов стенокардии, %
ИБС+МС (n=42)	487,32±42,81**	67,8±4,6	71,23±5,34	64,28±3,43***
ИБС (n=40)	724,37±52,31	78,6±3,9	69,42±4,21	87,21±3,84

Примечание. **-достоверность различий показателей в группах сравнения при $p < 0,01$, ***- при $p < 0,001$.

При анализе данных ЭхоКГ показатели глобальной и локальной сократимости миокарда левого желудочка достоверно не отличались в группах исследования (табл. 4). В процессе проведения ДпЭхоКГ у пациентов с МС выявлено снижение соотношения пиков Е и А на митральном клапане (0,96±0,21, 1,36±0,08, $p < 0,05$), что

свидетельствует о наличии диастолической дисфункции миокарда левого желудочка на начальных этапах развития ИБС.

Таблица 4

Результаты эхокардиографического исследования

Показатель ($M \pm m$)	Группы наблюдения	
	ИБС+МС (n=47)	ИБС (n=40)
ЛП, см	3,91±0,62	3,78±0,76
ПЗРПЖ, см	3,18±0,14	3,12±0,31
ФВ, %	56,14±12,11	57,18±11,92
КСД, см	3,94±0,65	3,78±0,97
КДД, см	5,67±1,24	5,48±1,12
Е/А на ТК	1,14±0,11	1,07±0,23
Е/А на МК	0,96±0,21*	1,36±0,08

*- достоверность различий показателей в группах сравнения, $p < 0,05$.

Нами были изучены лабораторные показатели, которые предположительно ассоциируются с МС: липидный спектр крови, уровень С-реактивного протеина и мочевой кислоты, факторы, отражающие нарушения в системе гемостаза, общей направленностью которых является повышение внутрисосудистой свертываемости крови (уровень фибриногена, Д-димеров, антитромбина-III, протромбиновое время). Результаты наших исследований согласуются с литературными данными: у лиц с МС чаще (78%) по сравнению с группой больных ИБС (31%) встречается гипертриглицеролемиа. Повышение уровня мочевой кислоты свыше 420 мкмоль/л было выявлено у 9 (22,5%) больных, имеющих верифицированный диагноз ИБС, и у 31 (65,9%) пациента с наличием ИБС и МС. Традиционно гиперурикемия ассоциировалась с повышенным риском развития подагрических артритов, уратных тофусов и нефролитиаза. Ее выделение в качестве составляющей части метаболического синдрома не является общепризнанным. Однако нарушение пуринового обмена может играть важную роль в патогенезе формирования развернутой картины МС [7, 8]. Мы оценивали уровень С-реактивного протеина в плазме крови как маркера, позволяющего оценивать риск прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых осложнений. Полученные данные отражают достоверное увеличение концентрации С-реактивного протеина в основной группе (ИБС+МС) по сравнению с пациентами из группы ИБС ($9,46 \pm 2,72$ мг/л, $3,17 \pm 0,54$ мг/л, $p < 0,05$).

У лиц с МС протромбиновое время было достоверно укорочено по сравнению с больными ИБС, а также определялся низкий уровень антитромбина-III (табл. 5). Низкий уровень естественных антикоагулянтов у лиц с МС, вероятно, обусловлен его расходом на предотвращение перехода протромбина в тромбин. Укорочение протромбинового времени в основной группе (ИБС+МС) по сравнению с группой ИБС говорит об активации внешнего пути свертывания крови и указывает на повреждение сосудистой стенки.

Таблица 5

Показатели коагулограммы обследованных пациентов

Показатель ($M \pm m$)	Группы наблюдения	
	ИБС+МС (n=47)	ИБС (n=40)
Фибриноген, г/л	3,42±1,04	2,98±0,51
Протромбиновое время, сек	9,62±1,46*	12,87±0,64
Д-димер, мг/мл	0,52±0,03	0,47±0,02
Антитромбин-III, %	81,74±9,36*	118,23±12,95

*- достоверность различий показателей в группах сравнения, $p < 0,05$.

У пациентов с МС витальную окраску приобретает вопрос раннего выявления коронарной болезни, влекущий за собой коррекцию симптомов, определяющих дальнейшее развитие атеросклероза, и своевременности выполнения интервенционного вмешательства [1, 9]. С прогрессированием атеросклеротической бляшки возрастает доля кальция в ее объеме. Фактически, кальциноз, выявляемый при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), является прямым маркером коронарного атеросклероза. Количественное определение коронарного кальция, по данным многочисленных исследований, является маркером распространенности атеросклеротического поражения коронарных артерий [4, 6]. Показано, что общая площадь коронарного кальциноза, определяемая при МСКТ, линейно коррелирует с общей площадью атеросклеротического поражения как в отдельных сегментах коронарных артерий, так и в коронарном бассейне в целом [D. Gutfinger, C. Leung, T. Hiro, 1999]. Отмечается высокая корреляция коронарных обызвествлений с тяжестью поражения коронарного русла по данным ангиографии; с данными, полученными при интраваскулярном ультразвуковом исследовании; с объемом атеросклеротических бляшек, определенным гистологически; с количеством факторов риска ИБС; с числом сердечно-сосудистых осложнений [A. Schmermunol, G. George et al., 2001].

Определяя количественно коронарный кальций, мы, соответственно, оценивали распространенность и тяжесть коронарного атеросклероза в группах сравнения. Кальциевый индекс (КИ), рассчитанный по методу A.S. Agatston в возрастной группе 40-49 лет, у больных ишемической болезнью сердца с МС составил $178,43 \pm 27,92$ ед., у пациентов без метаболического синдрома - $18,14 \pm 3,64$ ед., $p < 0,001$ (рис. 1). Согласно результатам анализа характеристических кривых наилучшая чувствительность (87%) и специфичность (80%) установлены при кальциевом индексе более 10 ед. Анализируя не абсолютные значения, а процентильное распределение КИ, в контрольной группе ИБС+МС мы получили значение выше 90-й процентиля, что достоверно ($p < 0,05$) превысило результаты в группе сравнения (ИБС) - менее 75-й процентиля [2].

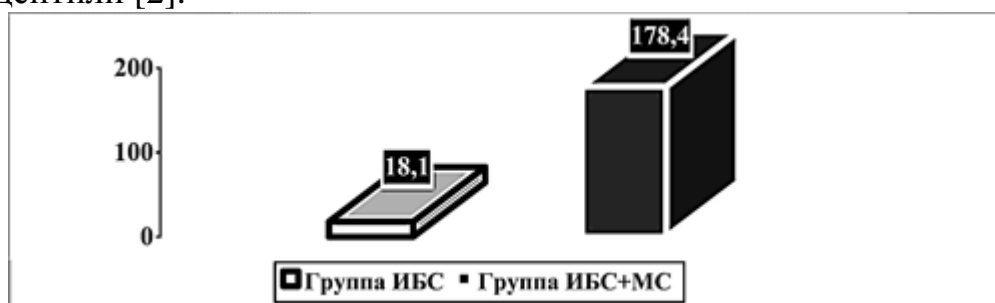


Рисунок 1. Кальциевый индекс (КИ), рассчитанный по методу A.S. Agatston у пациентов с ишемической болезнью сердца

При определении локализации кальциевых депозитов у больных ИБС с МС выявлено их преимущественное скопление в проксимальных отделах коронарных артерий. У пациентов группы сравнения чаще отмечалось поражение передней межжелудочковой и огибающей ветви левой коронарной артерии, однако межгрупповые различия оказались недостоверными (табл. 6).

Таблица 6

Локализация коронарного кальциноза у больных ИБС по результатам скринингового исследования

Показатель КИ (M±m)	Группа ИБС+МС (n=22)		Группа ИБС (n=20)	
	AJ-130, ед.	Volume-130, мм ²	AJ-130, ед.	Volume-130, мм ²
Проксимальный отдел левой коронарной артерии (LMA)	83,72±21,14	145,36±32,18	6,39±1,16	10,41±3,12
Передняя межжелудочковая ветвь ЛКА (LAD)	26,48±6,27*	29,12±7,01	9,43±2,38	18,34±4,50
Огибающая ветвь ЛКА (LCX)	28,53±4,82*	42,81±9,17*	12,63±3,27	18,76±3,48
Проксимальный отдел правой коронарной артерии (RCA)	59,61±12,08	67,49±10,32	3,06±0,98	5,37±1,19
Задняя межжелудочковая ветвь ПКА (PDA)	0	0	1,82±0,04	2,38±0,17
Признак (P±m)	Группа ИБС+МС (n=22)		Группа ИБС (n=20)	
	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
Проксимальный отдел левой коронарной артерии (LMA)	19	86,36±7,32*	9	45,0±11,12
Передняя межжелудочковая ветвь ЛКА (LAD)	8	36,35±10,25	11	55,0±11,12
Огибающая ветвь ЛКА (LCX)	10	45,46±10,62	12	60,0±10,95
Проксимальный отдел правой коронарной артерии (RCA)	17	77,27±8,93	5	25,0±9,68
Задняя межжелудочковая ветвь ПКА (PDA)	0	0-10	3	15,0±7,98

Примечания.

1. AJ-130 - кальциевый индекс, рассчитанный по методу A.S. Agatston, Volume-130 - кальциевый индекс, рассчитанный с учетом площади поражения, LMA - Left Main Artery, LAD - Left Anterior Descending, LCX - Left Circumflex Artery, RCA - Right Coronary Artery, PDA - Posterior Descending Artery

2. * - достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при $p < 0,05$, • - при $p < 0,01$, ■ - при $p < 0,001$.

Выводы

1. Детальное изучение анамнеза, клинических данных, результатов инструментальных исследований (ВЭМ, ДпЭхоКГ) позволяет уже на начальных этапах развития ИБС выделить особенности течения заболевания при МС: укорочение времени выполнения нагрузки, раннюю диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка.

2. Обнаружение увеличения концентрации С-реактивного белка и мочевой кислоты, укорочения протромбинового времени, низкого уровня антитромбина-III при ранней манифестации ИБС усиливает диагностическую ценность критериев метаболического синдрома.

3. Визуализация коронарного кальция методом МСКТ может быть использована у лиц с МС для раннего выявления начальных признаков коронарного атеросклероза. В условиях нашей страны эта методика может стать дополнительным диагностическим тестом у пациентов с сомнительными результатами нагрузочных проб и наличием неблагоприятного сочетания агрессивных факторов риска ИБС.

Литература

1. Диденко, В. А. Метаболический синдром: история вопроса и этиопатогенез / В. А. Ди-денко // Лабораторная медицина. 2002. № 1. С. 29-34.
2. Митьковская, Н. П. Метаболический синдром - диагноз, вводящий в заблуждение / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко // Мед. журн. 2006. № 3. С. 27-29.
3. Митьковская, Н. П. Современные возможности ранней диагностики коронарного атеросклероза при метаболическом синдроме / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, Л. Л. Авдей // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. наук. 2007. № 4. С. 108-113.
4. Терновой, С. К. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий / С. К. Терновой, В. Е. Сеницын, Н. В. Гагарина. М.: Издательство «Атмосфера», 2003. 144 с.
5. Шевченко, О. П. Метаболический синдром / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, А. О. Шевченко. М.: Издательство «Реафарм», 2004. 136 с.

6. Hunt, M. E. The relationship between the metabolic score and sub-clinical atherosclerosis detected with electron beam computed tomography / M. E. Hunt, P.G O'Malley, I. Feuers-tein and A. J. Taylor // Coron Artery Dis. 2003. Vol. 4. № 14. P. 317-322.
7. Ellison, R. C. Relation of the metabolic syndrome to calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries and aorta / R. C. Ellison et al. // Am J Cardiol. 2005. Vol. 10. № 95. P. 1180-1186.
8. Kendall, D. M. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease / D.M. Kendall, B.E Sobel, A.M. Coulston // Coron Artery Dis. 2003. Vol. 4. № 14. P. 335-348.
9. Linahl, B. Markers of myocardial damage and inflammation in relationship to long-term mortality in unstable coronary artery disease / B. Linahl et al. // N Engl J Med. 2000. № 343. P. 139-147.
10. Vitarius, J. A. The metabolic syndrome and cardiovascular disease / J. A. Vitarius // The Mount Sinai Journal of Medicine. 2005. Vol. 4. № 72. P. 257-262.