

Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

Г.Н. Соболева*, В.К. Федулов, Ю.А. Карпов

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ "РКНПК Минздравсоцразвития". Москва, Россия

Arterial endothelial dysfunction and its role for prognosis assessment in cardiovascular patients

G.N. Soboleva*, V.K. Fedulov, Yu.A. Karpov

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Представлены результаты нескольких крупных, клинических исследований, посвященных изучению прогностического значения эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Изучение прогностической значимости инвазивной оценки вазомоторной функции эндотелия коронарных артерий (КА) продемонстрировало, что этот показатель является независимым предиктором спонтанно развивающихся сердечно-сосудистых событий, включая сердечную смерть, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения, после поправки на наличие ишемической болезни сердца и других сердечных факторов риска. Согласно другим исследованиям дисфункция КА является наиболее важным фактором, сопряженным с цереброваскулярными событиями. Неинвазивное определение вазомоторной функции эндотелия в предоперационном периоде, может быть использовано в качестве независимого предиктора послеоперационных сердечно-сосудистых и церебральных событий.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудов, поток-зависимая вазодилатация, ишемическая болезнь сердца.

The review presents the results of some large-scale clinical trials on the prognostic value of endothelial dysfunction, as a predictor of cardiovascular events. Coronary endothelial function, assessed invasively, is an independent predictor of spontaneous cardiovascular events, such as sudden cardiac death, myocardial infarction and cerebrovascular events, even after adjustment for pre-existing coronary heart disease (CHD) and other cardiovascular risk factors. Other studies demonstrated that coronary endothelial dysfunction is the strongest predictor of cerebrovascular events. Preoperative non-invasive assessment of endothelial function could independently predict postoperative cardiovascular and cerebrovascular events.

Key words: Endothelial dysfunction, vascular stiffness, flow-dependent vasodilatation, coronary heart disease.

Дисфункция эндотелиальных клеток, являющаяся самым ранним событием в формировании атеросклероза, играет большую роль в стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР). Одной из основных причин развития острого коронарного синдрома (ОКС) служит разрыв необструктивной атеросклеротической бляшки (АБ) вследствие нарушения целостности ее покрышки. Для более ранней диагностики изменений в сосудах необходим поиск новых маркеров.

Сосудистый эндотелий играет основную роль в регуляции сосудистого тонуса, тромбообразовании, формировании факторов воспаления, клеточной миграции. Дисфункцию эндотелия (ДЭ) диагностируют у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и с факторами риска (ФР) атеросклероза, степень которой может значительно различаться между пациентами с одинаковыми клиническими характеристиками [1,2].

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: soboleva_galina@inbox.ru
Тел.: (495) 414 68 55

[Соболева Г.Н. (*контактное лицо) – в.н.с. отдела ангиологии, Федулов В.К. – аспирант отдела, Карпов Ю.А. – руководитель отдела, директор института].

Вероятно, что не только общепринятые ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но генетические, и другие эндогенные факторы играют определенную роль в развитии ДЭ. На эндотелий может одновременно воздействовать несколько ФР, поэтому показатель его функционального состояния представляется как потенциальный “барометр” атеросклеротического риска. Наиболее рациональное применение метод оценки ДЭ может найти для ранней диагностики ССЗ и их осложнений. Такой биомаркер ССР должен соответствовать следующим требованиям:

- Тест должен быть простым в исполнении, неинвазивным, коммерчески доступным и благополучным в соотношении стоимость/эффективность;
- Тест должен быть воспроизводимым, стандартизованным по международным требованиям, способным предсказывать риск;
- Способность предсказывать риск должна быть установлена в проспективных исследованиях;
- Параметры нормы теста должны соответствовать популяционной норме;
- Новый тест особенно важен в установлении риска для лиц со средним и низким риском.

Прогностическая значимость ДЭ коронарных артерий (КА) по данным инвазивных методов

В исследовании изучалась прогностическая значимость ДЭ КА у больных с интактными КА (ИКА) и коронарным атеросклерозом в развитии неблагоприятного исхода острых сердечно-сосудистых событий (ССС): смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (МИ), нестабильная стенокардия (НС) [3]. Коронароангиография (КАГ) в связи с болевым синдромом в грудной клетке или патологическими результатами неинвазивного исследования сердца проводилась 308 пациентам в Национальном Институте Сердца, Легких и Крови (Bethesda, USA). Исключались пациенты с НС, перенесенным менее чем за 3 мес. ИМ, другими сосудистыми заболеваниями, выраженной сердечной недостаточностью (СН), с предстоящей реваскуляризацией миокарда. При наличии необструктивного коронарного атеросклероза ($AB \leq 30\%$) определялась скорость кровотока (V) по Допплеровскому сигналу с расчетом сопротивления в КА = Среднее АД/V. Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) КА оценивалась во время интракоронарной инфузии ацетилхолина (Ацх), эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНЗВД) – во время интракоронарной инфузии 20 мкг/мин нитропруссид натрия с определением коронарного резерва в ответ на введение 2,2 мг/мин аденози-

на. Последующее наблюдение за пациентами осуществлялось путем опроса по телефону; сердечно-сосудистые события оценивались по записям в медицинских картах, результатам электрокардиографии (ЭКГ), анализам крови. Минимальный период наблюдения составил 6 мес. Для пациентов, перенесших > 1 острого ССС, в анализе учитывали только первое из них. Комбинированная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, острый ИМ, НС, острый ишемический инсульт (ОИИ).

Из 308 пациентов у 132 диагностирован коронарный атеросклероз, у 176 – ИКА, средняя длительность наблюдения 46 мес.; у 11% произошли острые ССС. Многофакторный анализ доказал, что ИБС, возраст, повышенный индекс массы тела (ИМТ) являются независимыми предикторами этих острых ССС.

Микроваскулярная дилатация в ответ на Ацх была ослаблена у пациентов с развившимися в последующем острыми ССС по сравнению с теми, у кого эти события не появились. Пациенты условно были разделены на тертили в зависимости от изменения показателей коронарного сопротивления (ΔKc) в ответ на Ацх. Анализ кривых выживаемости Kaplan-Meier показал, что отсутствие развития острых ССС было предопределено сохранной ЭЗВД в ответ на Ацх, более низкие показатели выживаемости отмечались у пациентов с исходно подавленной реакцией на Ацх. Вместе с тем, при условном разделении пациентов по уровням ЭНЗВД отсутствовала зависимость между лучшей выживаемостью и показателями ΔKc или реакцией на нитропруссид или аденозин. Условное разделение больных на 2 группы (гр.) – со спазмом КА на Ацх и без него, позволило выявить в последующем значительно более высокую частоту острых ССС в гр. со спазмом эпикардиальных КА, в то время как изменения диаметра КА в ответ на нитропруссид натрия не оказывал влияния на последующее развитие ССС. Аналогичные результаты были получены при анализе таких конечных точек, как реваскуляризация миокарда, сердечная смерть, ИМ. Не было выявлено взаимосвязи между ЭЗВД, прогнозом и наличием/отсутствием коронарного атеросклероза, что подтверждает определяющую исход роль ДЭ независимо от наличия атеросклероза КА.

С целью уточнения взаимосвязи между ДЭ в КА и прогнозом изучалась динамика ΔKc в ответ на Ацх в качестве предиктора прогноза у 171 пациента с ИКА: больные с оптимальным ответом Кс продемонстрировали лучшую выживаемость. Вместе с тем анализ реакции диаметра КА позволил отметить только тенденцию к лучшей выживаемости у больных с ИКА. Прием препаратов: ингибиторов ангиотензин-превра-

шающего фермента (ИАПФ), статинов, ацетилсалициловой кислоты, не отразился на кривых выживаемости.

Показано, что ЭЗВД является независимым предиктором риска острых ССС, включая внезапную сердечную смерть (ВСС), ИМ, нарушения мозгового кровообращения (НМК) с учетом поправки на наличие атеросклероза КА и других кардиальных ФР. Не только была выявлена взаимосвязь между повышенным риском острых ССС и ДЭ (как эпикардиальных, так и микрососудов), но эта связь оставалась статистически значимой при исключении таких событий, как НС и реваскуляризация миокарда [3]. Это исследование было выполнено с помощью ретроспективного анализа, и его результаты нуждаются в подтверждении проспективным исследованием. По мнению самих авторов, результаты этой работы не могут быть экстраполированы на всех пациентов с ИБС, т. к. изучались больные асимптомной и малосимптомной ИБС, находящиеся на медикаментозной терапии.

Аналогичные результаты были получены в другом крупномасштабном исследовании, объектом которых был 281 больной ИБС, прошедший тестирование с Ацх. Были выявлены 2 важных обстоятельства: (1) у больных с подавленной реакцией отмечалось больше ССС, (2) у больных со значительным улучшением ЭЗВД в ответ на введение витамина С, что подтверждало наличие окислительного стресса (ОС), были худшие клинические исходы [4]. Наблюдение в течение 28 мес. за 157 пациентами [5] продемонстрировало, что коронарная ДЭ при отсутствии гемодинамически значимых стенозов была ассоциирована с высоким риском ССС.

В исследовании проводилось проспективное изучение коронарной ДЭ как предиктора прогрессирования ССЗ и их осложнений у 147 пациентов, прошедших ранее диагностическую КАГ по поводу загрудинных болей или транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику (ТБКА) [6]. Оценивался тест с интракоронарным введением Ацх, стимуляцией симпатической системы (холодовая проба), реактивной гиперемией и реакцией с нитроглицерином. Медиана наблюдения составила 7,7 лет. У 16 пациентов с развившимися ССС исходно отмечалась повышенная вазоконстрикция на введение Ацх, положительная холодовая проба, подавленная реакция на реактивную гиперемию и интракоронарное введение нитроглицерина, снижение показателей ЭЗВД и ЭНЗВД ассоциировалось с высокой степенью ССС в анализе Kaplan-Meier. Тесты вазомоторной коронарной реакции проявили себя значимыми и независимыми предикторами неблагоприятного прогноза, наравне с традиционными ФР.

Неинвазивная оценка прогностической значимости ДЭ периферических артерий

ДЭ КА находит отражение в системных изменениях: аномальной вазодилатации периферических сосудов, что позволяет использовать последнюю в качестве косвенного показателя ЭЗВД КА, препятствуя возможности использовать инвазивные методы ее оценки [7]. Было организовано ретроспективное исследование 73 пациентов с использованием сердечной катетеризации, продемонстрировано, что ЭЗВД плечевой артерии (ПА) < 10% ассоциировалась с высокой вероятностью ИМ, ТБКА, коронарного шунтирования (КШ) в течение 5-летнего наблюдения. Однако главным в исследовании были процедуры реваскуляризации для оценки ДЭ и уровня поражения КА [8]. В завершении короткого исследования (30 сут) выявлено, что ЭЗВД < 8,1% является предиктором сердечно-сосудистых осложнений. При изучении 225 больных артериальной гипертензией (АГ), прошедших тестирование сосудов предплечья воздействием Ацх: после поправки на артериальное давление (АД) пациенты с более низкими показателями ЭЗВД продемонстрировали рост ССС в последующие 3 года наблюдения [9].

Исследование с включением 84 асимптоматичных пациентов показало, что ДЭ ПА (по данным ультразвуковой пробы) и поражение сонных артерий существенно повышали риск ССС у больных на ранней стадии атеросклероза [10]. Таким образом, был сделан вывод о необходимости учета сосудистой реактивности и толщины комплекса "интима-медиа" (КИМ) сонных артерий в оценке прогноза наряду с традиционными ФР.

Было выполнено исследование ЭЗВД ПА, толщины КИМ сонных артерий и коронарного резерва ультразвуковым методом у 106 пациентов без признаков атеросклероза [11]. Показана взаимосвязь между указанными тремя параметрами и Фремингемскими ФР ССЗ, но в наибольшей степени проявлена зависимость с толщиной КИМ. Следует обратить внимание на некоторые противоречивые данные в исследованиях, где не обнаружили зависимости показателя ЭЗВД от толщины КИМ [12], однако в работе [13] выявлена взаимосвязь между ЭЗВД ПА, растяжимостью и жесткостью грудного отдела аорты, коронарным резервом и толщиной КИМ.

Гендерные различия, ДЭ ПА, наличие атеросклероза в КА и толщину КИМ оценивали в группе из 279 больных [14]: у женщин даже при отсутствии атеросклероза КА ДЭ ПА сыграла определяющую роль в развитии ССС.

Изучение ЭЗВД ПА у 98 мужчин, перенесших ОКС без подъема сегмента ST, показало, что значение ЭЗВД < 1,9% существенно повышало риск развития ССС в течение года последующего наблюдения [15].

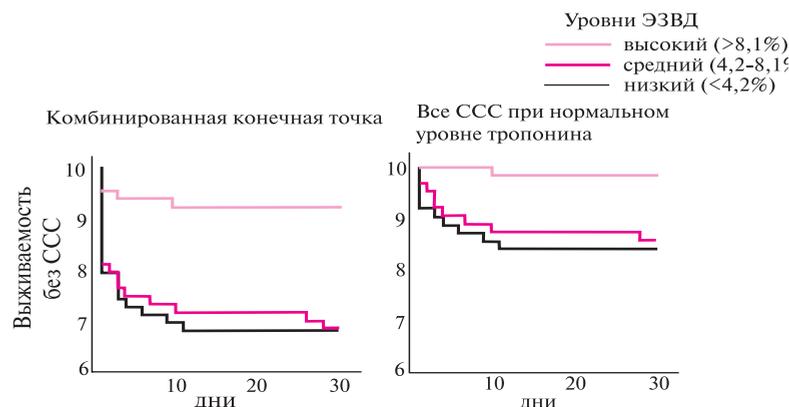


Рис. 1 Кривые выживаемости после оперативных вмешательств на сосудах в зависимости от показателей ЭЗВД ПА.

Связь между ДЭ КА и цереброваскулярными событиями (ЦВС)

При обследовании 503 пациентов без коронарной болезни сердца (КБС) определяли эндотелиальную функцию интракоронарным введением Ацх [16]. Пациенты были разделены на 2 группы (гр.): I гр. с ДЭ КА (n=305) и II гр. без ДЭ КА (n=198); также были проанализированы истории болезни на наличие ишемического или геморрагического инсульта, или на транзиторную ишемическую атаку до и после определения эндотелиальной функции. Мультивариантная логистическая регрессия, которая включала традиционные ФР цереброваскулярных болезней (ЦВБ), совпадающие с факторами развития коронарной ДЭ, идентифицировала последнюю как наиболее действующий фактор, ассоциированный с ЦВС. Анализ Каплан-Майера показал, что пациенты с ДЭ КА имели более высокий риск ЦВС, чем без нее. Ассоциацию между ДЭ и ишемическим ЦВС можно объяснить критической инволюцией ДЭ в развитии атеротромбоза. Все больше доказательств накапливается в пользу системного характера ДЭ, поражающей кондуктивные сосуды и микрососуды. Спекулируя на этих фактах, можно предположить, что статус функции эндотелия КА отражает таковой сосудов мозга, а связь между ДЭ и ЦВС отражает критическое вовлечение ДЭ в развитие атеротромботических осложнений. Роль ДЭ в патогенезе геморрагического инсульта менее изучена, одним из аргументов является то, что церебральные геморрагии возникают при ишемическом повреждении стенки церебральных артериол вследствие длительного спазма. Результаты представленного исследования доказывают важную роль ДЭ в патогенезе ЦВС.

Значимость ДЭ в стратификации риска послеоперационных осложнений

Небольшие исследования подтверждают prognostическую значимость оценки ЭЗВД ультразвуковой пробой с реактивной гиперемией [8].

Проспективное исследование показало, что нарушения поток-вызванной дилатации явились предиктором послеоперационных осложнений у больных, подвергнутых сосудистым оперативным вмешательствам [17]: в Бостонском Медицинском Центре и VABHS (VA Boston Healthcare System) были набраны пациенты с заболеваниями периферических артерий. Не включали пациентов с НС, недавним (< 1 мес.) ИМ, декомпенсацией СН или клинически значимыми желудочковыми аритмиями. ЭЗВД ПА определялась ультразвуком высокого разрешения. Из 187 пациентов у 45 отмечалась подавленная ЭЗВД (в среднем < 4,9%) в предоперационном периоде с развитием тех или иных сердечно-сосудистых осложнений, включая сердечно-сосудистую смерть, ОКС, НМК в послеоперационном периоде. Кривые выживаемости Kaplan-Meier представлены на рисунке 1.

На левом графике отражен анализ с включением всех ССС: показатели выживаемости значительно снижены в равной степени у больных со средними и низкими показателями ЭЗВД. На правом графике представлен анализ тех же событий, за исключением событий с повышением уровня тропонина. Также отмечалось снижение выживаемости в гр. больных со средними и низкими параметрами ЭЗВД. В модели Cox независимыми предикторами ССР явились возраст, почечная недостаточность, внекаротидная операция.

Уменьшение ЭЗВД ПА проявилось как сильный независимый предиктор ССС у пациентов с заболеванием периферических артерий, в то же время не было выявлено связи между этими событиями и показателями ЭЗВД и размером сосудов. Данное исследование показывает важность определения ДЭ ПА для идентификации послеоперационного риска. Тот факт, что все ранние послеоперационные осложнения случаются у пациентов с ЭЗВД < 8,1%, позволяет принимать во внимание ДЭ наравне с традиционными при составлении операционной шкалы риска. Предоперационный этап сопровождается переливанием жидкости, болью и другими стрессами, изменяющими сердечный ритм, АД, активацию сим-

патической нервной системы, что может быть причиной разрыва нестабильной АБ или увеличивать потребность миокарда в кислороде. При наличии ДЭ изменения АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), симпатического тонуса являются провоцирующими факторами в развитии ОКС или МИ. Несмотря на доказанную прогностическую значимость ДЭ в группе высокого риска в краткосрочном наблюдении, остается открытым вопрос о значимости ДЭ в долгосрочном наблюдении у пациентов низкого риска.

Литература

1. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease new insights into the genesis of cardiovascular disease. *JACC* 2000; 36: 1467-73.
2. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология* 1997; 7: 41-6.
3. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653-8.
4. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 27; 104(22): 2638-40.
5. Suwadi JAI, Hamasaki S, Stuart T, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-53.
6. Shashinger V, Britten M, Zeiher A. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-906.
7. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *JACC* 1995; 26: 1235-41.
8. Neunteufl T, Heher S, Katzenschalger R, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86: 207-10.
9. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.
10. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, et al. Endothelial dysfunction and carotid lesions are strong predictors of clinical events in patients with early stages of atherosclerosis: a 24-month follow-up study. *Coronary Art Dis* 2008; 19(3): 139-44.
11. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, et al. Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis. *J Hypertens* 2006; 24(8): 1581-8.
12. Irace C, Fiaschi E, Cortese C, et al. Flow-mediated vasodilation of the brachial artery and intima-media thickness of carotid artery in never-treated subjects. *Int Angiol* 2006; 25(3): 274-9.
13. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, et al. H. Interrelationship between noninvasive predictors of atherosclerosis: transthoracic coronary flow reserve, flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, aortic stiffness, aortic distensibility, elastic modulus, and brachial artery diameter. *Echocardiography* 2006; 23(10): 835-42.
14. Hu R, Wang WQ, Lau CP. Gender differences on brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness for prediction of spontaneous cardiovascular events. *Clin Cardiol* 2008; 31(11): 525-30.
15. Karatzis EN, Ikonomidis I, Vamvakou GD. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation. *Am J Cardiol* 2006; 1;98(11): 1424-8.
16. Targonski PV, Bonetti P, Pumper GM. Coronary Endothelial Dysfunction Is Associated With an Increased Risk of Cerebrovascular Events. *Circulation* 2003; 107: 2805-14.
17. Gokce N, Keaney J, Hunter L. Risk Stratification for Postoperative Cardiovascular Events via Noninvasive Assessment of Endothelial Function. *Circulation* 2002; 105: 1567-78.

Поступила 25/11-2009