

ВЗАИМОСВЯЗИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

В.Р.Вебер, Д.И.Маханов*, К.Р.Карибасев*

INTERRELATIONS OF THE VEGETATIVE STATE AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

V.R.Veber, D.I.Makhanov*, K.R.Karibaev*

Институт медицинского образования НовГУ, novsu@novsu.ru

**Центральная Клиническая Больница Управления Делами Президента Республики Казахстан (Алматы), Kayrat.karibaev@mail.ru*

С целью определения взаимосвязи нарушений вегетативной регуляции и функции сосудистого эндотелия у больных острым коронарным синдромом (ОКС) обследованы 169 человек. В зависимости от вегетативного тонуса были выделены три подгруппы, в которых проведено сравнение показателей состояния эндотелия. Выявлены особенности взаимосвязи функционального состояния ВНС и эндотелия при ОКС, причем более значительные нарушения выявлены при выраженной симпатикотонии и парасимпатикотонии.

Ключевые слова: *острый коронарный синдром, вегетативная регуляция, дисфункция эндотелия*

In order to determine the interrelation of vegetative regulation violations and vascular endothelial function in patients with acute coronary syndrome (ACS) 169 people with this diagnosis are studied. Depending on the vegetative tonus we allocated three subgroups in which the comparison of indicators of the endothelial function state is carried out. It is revealed that there were specifics of interrelation between the functional status of VNS and the endothelium at ACS, and more considerable violations are revealed at severe sympathicotonia and parasympathicotoniya.

Keywords: *acute coronary syndrome, vegetative regulation, endothelial dysfunction*

Наличие острого коронарного синдрома требует от системы здравоохранения быстрых действий, направленных на уточнение сущности и морфологической основы патологии, выявление риска осложнений и неблагоприятных исходов, реализацию наиболее адекватной программы интенсивной терапии и ведения больного на дальнейших этапах [1].

Разработано достаточно много методов, обеспечивающих диагностику и прогнозирование течения заболевания. Ключевую роль в современных условиях играют методики, позволяющие определить наличие нарушений проходимости коронарных артерий, степень поражения миокарда и возможности его восстановления (коронароангиография и сцинтиграфия) [2]. В то же время, применение этих методов сопряжено со специфическими ограничениями, связанными с недостаточным оснащением большинства клиник. В этих условиях на первый план выходят неинвазивные методы диагностики. В дополнение к «классическим» электрокардиографическим методам, определению биохимических маркеров поражения миокарда в течение многих лет используются методы исследования функционального состояния вегетативной нервной системы. Однако, несмотря на простоту и доказанную прогностическую значимость [3], широкого клинического распространения они не получили. Исходя из соображений скорости выполнения методики, наличие доказанной клинкопатогенетической значимости изменений вегетативной реактивности при всех сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при острых формах ИБС, в качестве ключевого метода исследования в нашей

работе мы избрали вариационную интервалометрию [4].

Нарушения эндотелиальной функции в настоящее время считаются одной из ключевых причин развития сердечно-сосудистой патологии. Наиболее изученным остается влияние эндотелиальных нарушений на развитие артериальной гипертензии и сердечной недостаточности [5]. В то же время, имеется ряд отечественных и зарубежных исследований, которые свидетельствуют о влиянии эндотелиальной дисфункции на риск возникновения и течение острой коронарной патологии [6].

Данное направление, тем не менее, является одним из наименее изученных. Практически не исследованы взаимоотношения ВНС и эндотелиальной функции как в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, так и, в особенности, при острых формах ИБС. Это послужило основанием для данного направления нашего исследования.

Цель работы — определить взаимосвязи нарушений вегетативной регуляции и функции сосудистого эндотелия у больных ОКС.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 169 больных ИБС, поступивших с диагнозом «острый коронарный синдром» в течение первых 2 часов после развития специфического болевого синдрома или его эквивалента.

Критерии включения больных в исследование: возраст от 40 до 75 полных лет; наличие диагноза «острый коронарный синдром» при поступлении;

Таблица 1

Средние значения показателей вариационной интервалограммы по группе обследованных

| Показатель | Контрольная группа, n = 50 | | | Больные ОКС, общая группа, n = 169 | | |
|--------------------------------|----------------------------|--------------|--------------|------------------------------------|---------------|---------------|
| | Исход | Холод | Восст. | Исход | Холод | Восст. |
| BP, с (вариационный размах) | 0,18 ± 0,02 | 0,10 ± 0,02 | 0,17 ± 0,02 | 0,08 ± 0,01* | 0,06 ± 0,01 | 0,08 ± 0,02* |
| АМо, % (амплитуда моды) | 18,6 ± 1,9 | 44,6 ± 2,3 | 21,7 ± 1,8 | 31,5 ± 2,5* | 42,2 ± 4,1 | 25,7 ± 2,8 |
| АМо/BP | 101,7 ± 23,5 | 439,5 ± 67,4 | 135,5 ± 17,6 | 391,6 ± 57,8* | 669,7 ± 105,3 | 312,1 ± 69,7* |
| ИН (индекс напряжения) | 80,2 ± 10,3 | 272,0 ± 32,6 | 117,0 ± 10,3 | 307,4 ± 46,4* | 604,8 ± 82,0 | 246,2 ± 35,9* |

Примечание: *Различия с показателем контрольной группы имеют статистическую значимость, $p < 0,05$; BP — вариационный размах; АМо — амплитуда моды; ИН — индекс напряжения

проведение коронарографии в срок до 2 часов; наличие информированного согласия пациента на проведение инвазивных вмешательств, проведение дополнительных обследований и использование полученных результатов в рамках научного исследования.

Критериями исключения больных из исследования послужили: возраст младше 40 и старше 75 лет; наличие на момент первичного обследования мерцательной аритмии и трепетания предсердий; неконтролируемое высокое АД при поступлении; недостаточность кровообращения III ФК и выше; сахарный диабет в стадии декомпенсации; ожирение III—IV ст.; наличие системных заболеваний соединительной ткани и болезней крови; наличие в анамнезе нарушений церебрального кровообращения, повлекших развитие выраженных сенсомоторных нарушений, препятствующих проведению адекватного обследования; психические заболевания; острые инфекционные заболевания; обострения хронических заболеваний внутренних органов.

Диагноз ИБС и ее клинические формы верифицировались на основании общепринятых методов обследования, включавших в себя общеклинические данные, ЭКГ, ЭхоКГ в В-режиме, коронарографию.

В контрольную группу включены 50 человек в возрасте от 40 до 70 лет, клинически здоровых.

Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы использовалась вариационная интервалометрия по методике Р.М.Баевского [7].

В качестве показателей состояния эндотелия сосудов определялись: содержание циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови [8]; фактор Виллебранда (ФВ) на формализированных тромбоцитах и степень эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по D. Celermajer и соавт. в модификации Д.А.Затейщикова.

Статистический анализ результатов проводился путем сравнения численных показателей в вариационных рядах по Манну-Уитни.

Результаты исследования

В табл. 1 представлены данные о функциональном состоянии ВНС у обследованных больных.

В целом функциональное состояние ВНС по общей группе обследованных больных характеризовалось признаками симпатикотонии. Так, в исходе исследования в состоянии покоя отмечалось статистически значимое снижение вариационного размаха, в среднем достигающее 55,6% ($p < 0,05$). Однако динамика показателя при проведении холодовой пробы оказалась более умеренной, чем в контрольной группе, различия между группами составили 40,7% ($p > 0,05$). В период восстановления после холодовой пробы различия пришли к уровню исходных (52,7%, $p < 0,05$). Аналогичная динамика была характерна для показателя амплитуды моды (АМо). В исходе данный показатель был значимо выше, чем в контрольной группе (на 69,4%). Однако при проведении холодовой пробы среднее его значение у обследованных больных оказалось ниже, чем в контроле. Также замедленной была динамика показателя в период восстановления. Тем не менее, интегрированный показатель соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС (АМо/BP) имел статистически значимое превышение над показателем контрольной группы как в исходе (на 284,7%), так и в период восстановления после холодовой пробы (131,5%, $p < 0,05$ в обоих случаях). В момент проведения самой холодовой пробы статистическая значимость различий нивелировалась, хотя степень превышения показателя составила 52,4% у больных по отношению к контролю. При анализе величины индекса напряжения также было выявлено значимое превышение в исходе и в период восстановления. Непосредственно при проведении холодовой пробы ИН также имел существенное превышение в группе больных (на 119,9%), однако оно не имело статистической значимости.

Все пациенты в зависимости от показателей вегетативного тонуса были распределены на 3 под-

группы: выраженной симпатикотонии (ИН в покое выше 500) — 67 пациентов; умеренных изменений (ИН в пределах 80—499) — 75 больных; парасимпатикотонии (ИН < 80) — 27 пациентов.

Показатели функции эндотелия были исследованы в общей группе и исходя из распределения больных по подгруппам в зависимости от исходного вегетативного статуса.

В табл. 2 представлены соответствующие данные в исходе исследования общей группы больных в сравнении с контролем.

Таблица 2

Показатели функционального состояния сосудистого эндотелия по общей группе обследованных

| Показатель | Контрольная группа, n = 50 | Больные ОКС, общая группа, n = 169 |
|------------|----------------------------|------------------------------------|
| ЦЭ, % | 1,3 ± 0,1 | 7,4 ± 0,3** |
| ЭЗВД, % | 28,2 ± 3,5 | 13,5 ± 1,8* |
| ФВ, мг/мл | 0,43 ± 0,03 | 0,80 ± 0,06* |

Примечание: *Различия с показателем контрольной группы имеют статистическую значимость, p < 0,05; ЦЭ — циркулирующие эндотелиоциты; ЭЗВД — эндотелиозависимая вазодилатирующая функция; ФВ — фактор Виллебранда

Одним из важнейших показателей, характеризующих наличие негативного воздействия местных и системных факторов на эндотелий, является локальное его повреждение, технически определяемое посредством подсчета содержания в крови циркулирующих эндотелиоцитов. В общей группе обследованных этот показатель резко превосходил уровень, характерный для контрольной группы. Степень превышения составила 472,5% (p < 0,01).

Интегрированным показателем эндотелиальной дисфункции, особенно существенным при наличии сердечно-сосудистой патологии, считаются нарушения вазодилатирующей функции эндотелия. Данный параметр при сердечно-сосудистых заболеваниях в подавляющем большинстве случаев снижается. В нашей работе было выявлено уменьшение степени ЭЗВД у больных ОКС общей группы на 52,3% в сравнении с контролем (p < 0,05).

Другим параметром, характеризующим повреждение эндотелия и, одновременно, степень влияния

его на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, считается фактор Виллебранда. Хотя различия данного показателя у больных общей группы с контролем были меньшими, чем по содержанию циркулирующих эндотелиоцитов, они были статистически значимыми (превышение на 86,5%, p < 0,05).

Дальнейший анализ был проведен с учетом изменений функциональных показателей ВНС, что позволило определить взаимосвязи вегетативного статуса и характеристики иных патогенетических механизмов при ОКС. Соответствующие данные представлены в табл. 3.

Превышение содержания в крови ЦЭ среди выделенных подгрупп было наибольшим у пациентов с преобладанием парасимпатических влияний (на 517,8% относительно контроля, p < 0,01). Статистически значимых различий между подгруппами больных выявлено не было.

Несмотря на выраженное повреждение эндотелия в последней подгруппе, степень снижения ЭЗВД была высокой при преобладании симпатических влияний (57,8% относительно контроля, p < 0,05) и меньше — при умеренных нарушениях вегетативной регуляции и преобладании парасимпатических влияний (48,1% и 49,5% соответственно, p < 0,05 в обоих случаях).

При сравнении трёх подгрупп, выделенных в зависимости от уровня нарушений вегетативного тонуса и реактивности, по показателю содержания ФВ в крови заметно, что наибольшее его превышение выявляется в подгруппе выраженной симпатикотонии, где различия с контролем составили 117,5%, p < 0,01. Не было существенной разницы по уровню данного показателя между больными подгруппы умеренных нарушений вегетативной регуляции и преобладании симпатических влияний.

Таким образом, имелись особенности взаимосвязи функционального состояния ВНС и эндотелия у обследованных больных ОКС, что было подтверждено данными корреляционного анализа. Так, степень корреляции между значениями ИН и содержанием в крови ЦЭ в подгруппе выраженной симпатикотонии составила r = +0,62, p < 0,02; в подгруппе умеренных нарушений — r = +0,32, p = 0,05, но в подгруппе парасимпатикотонии — r = -0,37, p < 0,05. Аналогичные корреляции ИН с уровнем ЭЗВД дали следующие результаты: в первой вышеуказанной подгруппе r = -0,75, p < 0,01; во второй — r = -0,15, p > 0,05; в третьей — r = 0,35, p < 0,05.

Таблица 3

Показатели функционального состояния сосудистого эндотелия у больных ОКС в зависимости от состояния ВНС

| Показатель | Контрольная группа, n = 50 | Больные ОКС, подгруппа выраженной симпатикотонии, n = 67 | Больные ОКС, подгруппа умеренных изменений, n = 75 | Больные ОКС, подгруппа парасимпатикотонии, n = 27 |
|------------|----------------------------|--|--|---|
| ЦЭ, % | 1,3 ± 0,1 | 7,6 ± 0,5** | 7,0 ± 0,2** | 8,0 ± 0,3** |
| ЭЗВД, % | 28,2 ± 3,5 | 11,9 ± 1,4* | 14,7 ± 1,7* | 14,1 ± 2,0* |
| ФВ, мг/мл | 0,43 ± 0,03 | 0,93 ± 0,07** | 0,71 ± 0,04* | 0,73 ± 0,05* |

Примечание: *Различия с показателем контрольной группы имеют статистическую значимость, p < 0,05, **p < 0,01

Таким образом, повышение степени отклонений вегетативного тонуса от показателей контрольной группы в обе стороны (симпатико- и парасимпатикотония) сопровождалось увеличением выраженности нарушений состояния эндотелия.

Статья подготовлена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках базовой части государственного задания.

1. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. 2011. Vol. 32(23). P.2999-3054.
2. Доценко Н.Я., Герасименко Л.В., Боев С.С., Шехунова И.А. Локализация поражения коронарных артерий: взаимосвязь данных электрокардиографии, эхокардиографии и коронарографии // Украинский медицинский вестник. 2008. №12 (32). С.23-27.
3. Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Тюрин А.Ю. Роль вегетативной нервной системы в формировании острого инфаркта миокарда // Вестник аритмологии. 2005. №39. С.53-65.
4. Чухнин Е.В., Амиров Н.Б. Вариабельность сердечного ритма. Метод и клиническое применение // Вестник современной клинической медицины. 2008. Т.1. Вып. 1. С.72-78.
5. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Форсинг, 2000. 432 с.
6. Билецкий С.В., Билецкий С.С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // Внутренняя медицина. 2008. №2(8). С.36-41.
7. Баевский Р.М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом // Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения. М.: Медицина, 1976. С.161-175.
8. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клини. лаб. диагностика. 2001. №1. С.50-52.

References

1. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J., 2011, vol. 32(23), pp. 2999-3054.
2. Dotsenko N.Ia., Gerasimenko L.V., Boev S.S., Shekhunova I.A. Lokalizatsiia porazheniia koronaronykh arterii: vzaimosviaz' dannykh elektrokardiografii, ekkhokardiografii i koronarografii [Localization of coronary artery lesions: the relation between electrocardiography, echocardiography and coronary angiography results]. Ukrainskii meditsinskii vest-nik — Ukrainian Medicine Newsletter, 2008, no. 12 (32), pp. 23-27.
3. Mironova T.F., Mironov V.A., Tiurin A.Iu. Rol' vegetativnoi nervnoi sistemy v formirovanii ostrogo infarkta miokarda [The role of the autonomic nervous system in the formation of acute myocardial infarction]. Vestnik aritmologii — Arrhythmology Newsletter, 2005, no. 39, pp. 53-65.
4. Chukhnin E.V., Amirov N.B. Variabel'nost' serdechnogo ritma. Metod i klinicheskoe primeneniye [Heart rate variability. Method and clinical application]. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny — Modern Clinical Medicine Newsletter, 2008, no. 1, vol. 1, pp. 72-78.
5. Malaia L.T., Korzh A.N., Balkovaia L.B. Endotelial'naia disfunktsiia pri patologii serdechno-sosudistoi sistemy [Endothelial dysfunction at the cardiovascular system pathology]. Kharkiv, Forsing Publ., 2000. 432 p.
6. Biletskii S.V., Biletskii S.S. Endotelial'naia disfunktsiia i patologii serdechno-sosudistoi sistemy [Endothelial dysfunction and the cardiovascular system pathology]. Vnutrenniaia meditsina — Internal Medicine, 2008, no. 2(8), pp. 36-41.
7. Baevskii R.M. Kiberneticheskii analiz protsessov upravleniia serdechnym ritmom [Cybernetic analysis of cardiac rhythm management process]. Aktual'nye problemy fiziologii i patologii krovoobrashcheniia — Actual problems of physiology and pathology of blood circulation. Moscow, Meditsina Publ., 1976. pp. 161-175.
8. Petrishchev N.N., Berkovich O.A., Vlasov T.D. i dr. Diagnosticheskaia tsennost' opredeleniia deskvamirovannykh en-dotelial'nykh kletok v krovi [Diagnostic value of determination of desquamated endothelial cells in blood]. Klin. lab. diagnostika — Clin. lab. Diagnostics, 2001, no. 1, pp. 50-52.