

КАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ X

© Лавинская Н. Н.

Российская Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, 194044

Ключевые слова:

кардиальный синдром X, патогенез, диагностика, лечение

Лавинская Н. Н. Кардиальный синдром X // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2003. — Т. 2. — № 1. — С. 66–70

Лекция посвящена патогенезу, диагностике, клинике и лечению кардиального метаболического синдрома X. Основное внимание уделено рассмотрению теорий патогенеза синдрома, факторам риска его возникновения, клиническим проявлениям, диагностике и особенностям лечения синдрома X. Библ. 29 назв.

В начале нового тысячелетия ишемическая болезнь сердца, в частности инфаркт миокарда, по-прежнему является основной причиной смертности населения в большинстве развитых стран мира. По данным ВОЗ, уже в 1997 смертность составила у больных в возрасте 50–54 лет 404–467 человек на 100 000 населения. Также наблюдается значительное «омоложение» инфаркта миокарда: в период с 1984 года смертность среди мужчин 35–44 лет увеличилась на 60%. Традиционно ИБС связывают с атеросклерозом коронарных артерий, однако в патогенезе стенокардии не всегда главную роль играет отложение холестерина в стенках венечных сосудов (стенокардия Принцметалла). Ишемические боли в груди могут не сопровождаться спазмом коронарных артерий и атеросклерозом сосудов сердца — это явление было названо кардиальным синдромом X. По данным Kaski J. C. на 1998 год больные с данной патологией составляют 30% от пациентов с жалобами на ишемические боли в груди. Некоторые авторы вносят в синдром X больных с артериальной гипертензией, гипертрофической кардиомиопатией или идиопатической дилатационной кардиомиопатией.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА

Кардиальный синдром X характеризуется сочетанием типичных для ишемической болезни сердца болевых синдромов, характерных изменений на ЭКГ во время пробы с физической нагрузкой с неизменными коронарными артериями при коронарографии. Некоторые исследователи используют определение «микровазкулярная стенокардия» (Goodfellow J., 1996). Следует отметить, что в основе кардиального синдрома X лежит ограничение не

коронарного (базисного) кровотока, а перфузии миокарда (участки аномальной коронарной перфузии), связанной с микрососудистым спазмом, так называемая болезнь малых сосудов — *small vessels disease*. Однако отсутствие измененных коронарных артерий у больных с кардиальным синдромом X не исключает наличия изменений в миокарде, аналогичных таковым у больных ишемической болезнью сердца.

Так как в основу определения синдрома X положены только клинические показатели, очевидно, что он является гетерогенной в патогенетическом отношении группой синдромов со сходными симптомами. Поэтому в литературе можно иногда встретить более десятка гипотез, пытающихся объяснить механизмы возникновения синдрома.

Патогенетические теории кардиального синдрома X:

1. Теория эндотелиальной дисфункции. Предполагается, что нарушения кровоснабжения сердца могут быть связаны с нарушением дилатации коронарных артерий из-за дефектов синтеза NO или снижения чувствительности к нему сосудистой стенки (Egashira, 1997).

2. Эндотелиновая теория [Kaski J. C., 1998]. Эндотелины — семейство сильнодействующих вазоконстрикторных пептидов, которые впервые были описаны Yanagisawa L. и др. как вещества, имеющие митогенные и, возможно, аллогенные свойства. Целым рядом авторов отмечено фоновое поднятие концентрации эндотелина в плазме у больных с синдромом X.

Эндотелин может играть важную роль в спазме коронарных сосудов. Однако эндотелинзависимая вазоконстрикция происходит в первую очередь на микрососудистом уровне, возможно, из-за различного представительства рецепторов в коронарных артериях человека. Этот вид биологической активности сочетается с гипотезой об эндотелине как важном патофизиологическом медиаторе микровазкулярной ишемии сердца. Уже показано, что плазменная концентрация эндотелина повышена у больных со стенокардией и нормальными коронарными ангиограммами по сравнению со здоровыми людьми. Особенно высокий уровень эндотелина в плазме больных с блокадой левой ножки пучка Гиса и пациентов, перенесших инфаркт миокарда (Opherk и др., 1981). В последнем случае высокие титры эндотелина были особенно отмечены при остром инфаркте миокарда, что, возможно, отражало локальное его выделение эндотелиоцитами при острой внезапной ишемии миокарда. Есть предположение, что уровень эндотелина является важным фактором в развитии недостаточнос-

ти микрососудистого коронарного резерва даже при полном восстановлении сосудов у больных с инфарктом миокарда. Данные *in vitro et in vivo* показали, что эндотелин может стимулировать пролиферативную и синтетическую функцию гладкомышечных элементов сосудистой стенки, так как этот эффект блокируется антагонистами эндотелина. Есть основания предполагать, что эндотелин играет важную роль не только в развитии вазомоторной дисфункции, но и в атерогенезе. Это подтверждается иммуногистохимическими данными, указывающими, что эндотелин локализуется в зонах, богатых макрофагами, и в зонах неоваскуляризации в атеросклеротической ткани. Также описано снижение болевого порога на холод и ишемию у больных с синдромом Х и отмечена обратная связь между порогом боли и концентрацией эндотелина в плазме [Cox I. D., 1997].

3. Теория нарушения ионного транспорта.

Еще одна теория объясняет механизмы сердечно-сосудистых и метаболических нарушений при корональном синдроме Х изменениями транспорта натрия через клеточную мембрану. У больных с Х-синдромом отмечена повышенная активность АТФ-зависимой натриевой помпы в стенке эритроцитов. Нарушения транспорта натрия и лития отмечены у 93% больных с Х-синдромом (Ferri C., 1999). В сочетании с непереносимостью глюкозы и стимулированной гиперинсулинемией, гиперактивностью гладкомышечных клеток нарушения ионного транспорта могут представлять собой общую причину метаболических расстройств и сосудистых поражений при синдроме Х (Gaspardone A., 1998). Также при данной патологии отмечены преходящие нарушения перфузии миокарда при функциональных пробах, что связывают как с неадекватным кровоснабжением сердечной мышцы, так и с ишемией. Недавно было выдвинуто предположение, что недостаточность перфузии при синдроме Х может быть вызвана неишемической утечкой ионов калия из-за нарушения функции ионных каналов (Morhi M., 1998). У таких больных было отмечено сниженное выведение лактата из миокарда, что дает повод предположить об ишемии, вызванной молочной кислотой.

4. Метаболическая теория [Goodfellow J., 1996]. Исследование показало, что синдром Х связан с устойчивостью к инсулину и липидным нарушениям. У таких больных отмечено повышенное содержание триглицеридов и сниженное ЛПВП. Это подтверждает гипотезу о значительных метаболических нарушениях при синдроме Х — повышенном метаболизме жирных кислот в миокарде. Сравнительно недавно (Goodfellow J., Platti P. M., 1996) был описан метаболический синдром Х (резистентность к инсулину, атероматозное перерождение сосудистых стенок, дислипидемия и гипертензия). В его основе лежит резистентность к инсулину и дисфункция эндотелия. Для дифференцировки данных синдромов предложен ряд методик: определение базального уровня NO, эндотелина в плазме крови. Однако не стоит забывать, что кар-

диальный синдром Х исследуется кардиологами, а метаболический — эндокринологами, поэтому установить между ними четкую границу достаточно трудно и часто встречаются высказывания типа «в генезе этих синдромов, похоже, больше общего, чем в названиях» (Goodfellow J., 1996). Устойчивость к инсулину и вторичная гиперинсулинемия рассматриваются как факторы риска развития атеросклероза. Таким образом, синдром Х может стать ранним проявлением атеросклероза коронарных артерий. Это согласуется с результатами внутрисосудистых ультразвуковых исследований, которые выявляли диффузное утолщение интимы и атероматозные очаги у больных Х-синдромом. Вероятно, эти очаги, не обнаруживаемые ангиографически, являются источником спазма коронарных сосудов.

5. Теория снижения болевого порога. Один из механизмов развития стенокардии при синдроме Х — повышенная чувствительность миокардиоцитов к аденозину, что позволило включить данный механизм в патогенез Х синдрома. Неоднократными исследованиями [Cox I. D., 1997; Elliot P. M., 1997; Mohri M., 1998; Erikson B. E., 2000] показано снижение порога болевой чувствительности у таких больных, а также положительный эффект от применения блокаторов аденозиновых рецепторов.

6. Теория микроваскулярного спазма. Mohri M. с сотр. предположили, что скрытой причиной стенокардии при синдроме Х является спазм микрососудов сердца, а не только снижение объема вазодилатации. Авторы исследовали реакцию на интракоронарное введение ацетилхолина чувствительный и специфический тест на спазм коронарных артерий у 117 больных с жалобами на «боль в груди» с нормальными или минимально измененными (сужение диаметра сосуда менее 50%) коронарными артериями. При ангиографии 63 больных (54%) имели спазм коронарных артерий (>75% диаметра), 29 больных (25%) не имели спазма, несмотря на стенокардитические боли и ишемические изменения ЭКГ (группа с «микроваскулярным спазмом»), и оставшиеся 21% не показали признаков спазма, стенокардии и изменений ЭКГ. Авторы предположили, что «микроваскулярный спазм» послужил причиной стенокардии в указанной группе, что подтвердилось биохимическими тестами на продукцию миокардом лактата. При этом отмечено, что спазм микрососудов является более общим механизмом синдрома Х у японцев, нежели чем у жителей США.

7. Теория эстрогенной недостаточности. Длительное наблюдение показало, что развитию синдрома Х более подвержены женщины (около 75%), причем 61,5% из них испытали первые симптомы в менопаузе (Kaski J. C., 1995). Таким образом, статистические данные позволяют заподозрить недостаточность функции эстрогенов в качестве причины синдрома Х.

8. Теория нарушения вегетативного баланса. Описан случай частого возникновения обмороков нейрокардиогенного происхождения у больного,

страдающего синдромом X, позволяет включить в патогенез данной патологии нарушения вегетативного баланса [Rentoukas E. L., 1999].

9. Нервно-мышечная теория. Австрийскими учеными J. Finsterer и G. Ernst разрабатывается нервно-мышечная теория появления синдрома X. В 1998 году ими был обследован ряд пациентов, сочетавших симптомы стенокардии при ангиографически нормальных коронарных артериях и неврологические симптомы пара-, моноплегий конечностей, различные нарушения чувствительности. Авторами было сделано предположение, что симптомы имеют общее происхождение, и они предложили дополнить обследование пациентов с синдромом X осмотром невропатолога. Однако более поздних подтверждений этой теории в литературе не встречается.

10. Психосоматическая теория. Представляются важными исследования [Potts S.G., Bass C.M., 1998], показавшие, что 65% пациентов с жалобами на боль в груди и нормальными коронарными артериями страдали различными психиатрическими расстройствами. Роль стресса в развитии симптомов отмечали и другие авторы [Mohri M., 1998]. Косвенно эти данные подтверждает положительный эффект антидепрессантов при лечении больных с синдромом X [Shashid A. Kausar., 1998].

В ряду других возможных причин кардиального синдрома X выделяют поражения пищевода, повышенную болевую чувствительность центрального генеза, гипертрофию левого желудочка, ангиографически не выявляемую атерому (жировое перерождение и утолщение стенки коронарных сосудов), артериальную гипертензию.

ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Предполагают, что основные факторы риска развития кардиального синдрома X те же, что и при ишемической болезни сердца: неблагоприятная наследственность, избыточная масса тела, гиподинамия, табакокурение, нарушение толерантности к углеводам, гипертония, повышение уровня липидов и холестерина крови, отрицательные психоземotionalные факторы и др. Но особенно неблагоприятным является сочетание курения, ожирения, гиподинамии и артериальной гипертензии. Выделяют варианты стабильного и нестабильного течения кардиального синдрома X. Нестабильное течение связывают с дисбалансом автономного контроля сердца со стороны вегетативной нервной системы (повышение тонуса симпатического отдела), стабильного — с участками ограниченной перфузии миокарда на фоне аномального микрососудистого кровотока.

Локализация болей наиболее часто связана с зоной верхушки сердца, левого соска и перикардиальной областью. В ряде случаев болей четко

указывает одним пальцем на место боли. У одних больных наблюдается миграция болей, в то время как у других боли имеют устойчивую локализацию. В большом проценте случаев боль имеет типичную для ИБС локализацию за грудиной. Иррадиация боли в левую руку, левое плечо, левое подреберье, под лопатку, в подмышечную область — достаточно закономерная ситуация. При этом боли могут распространяться и в поясничную область, и в правую половину грудной клетки. Нехарактерна иррадиация в зубы и нижнюю челюсть. Характер болевых ощущений разнообразен: в основном это ноющие, колющие, давящие, жгучие, сжимающие или пульсирующие боли. Пациенты также нередко указывают на пронизывающие тупые, щиплющие боли или на диффузные плохо очерченные ощущения, не являющиеся по их реальной оценке собственно болевыми. Некоторые больные испытывают ощущения давления или дискомфорт, не похожее ни на какое другое неприятное «чувство сердца». Течение болей может носить волнообразный характер. Для подавляющего большинства больных не свойственно ослабление боли после приема нитроглицерина или прекращения физической нагрузки, но она нередко может купироваться приемом седативных средств.

ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ

Для кардиального синдрома X характерно отсутствие временной связи стенокардии и электрокардиографических признаков ишемии миокарда с дискинезией сегментов стенки левого желудочка (кинетика сегментов исследуют с помощью эхокардиографии во время нагрузочной пробы). В качестве маркера для выявления малых повреждений миокарда («*minor myocardial damage*») и недавней острой ишемии миокарда, характерных для кардиального синдрома X, рекомендуют тест «Тропонин-Т». Тропонин-Т является белком тропонинового комплекса миокарда, находится в миокардиоцитах в двух фракциях: свободно в цитозоле и в составе сократительных волокон. При повреждении миокарда из сократительных волокон высвобождается цитозольная фракция тропонина-Т, давая первый пик его подъема в крови через 2,5 часа с максимумом через 8–10 часов и второй пик — на 3–4 сутки. Нормализация уровня медленной фракции наступает через 10–14 дней.

По результатам длительных наблюдений кардиальный синдром X имеет достаточно благоприятное течение. Симптомы склонны прогрессировать только у 20–25% пациентов, а у 11% даже отмечены улучшения состояния. В числе осложнений в ходе исследования были выявлены: сердечная недостаточность (один случай), развившаяся артериальная гипертензия (8%), нарушения проводимости (4%). Случаев смерти больных с синдромом X не описано.

ЛЕЧЕНИЕ

Данные больные трудно поддаются лечению. Симптомы устойчивы и большинство пациентов, продолжающих испытывать боль, вынуждены обращаться за помощью. В случае синдрома Х логичным было бы применение нитратов, но оно дает плохие результаты. Антагонисты кальциевых каналов снижают частоту и остроту приступов стенокардии и улучшают устойчивость к нагрузкам у некоторых больных. Традиционно таким больным назначают бета-адреноблокаторы. Есть данные о положительных результатах применения блокаторов ангиотензин-превращающего фермента имипрамина.

Как уже упоминалось, значительную часть больных составляют женщины в климактерическом периоде. Сделаны попытки лечения их гормональными препаратами эстрогенов [Bothker H. E., 1997], хотя подробные данные о результатах такого лечения пока отсутствуют.

В исследованиях Rosen S. D. (1999) была сделана попытка применения альфа-1-адреноблокаторов (доксазозин). Однако никаких положительных эффектов ни при монотерапии, ни на фоне дипиридамола по сравнению с плацебо достигнуто не было. Этот факт свидетельствует о независимости болей при синдроме Х от альфа-1-адренорецепторопосредованной вазоконстрикции. Более успешной была попытка применения эуфиллина [Elliot P. M., 1997]. Известно, что этот препарат является блокатором аденозиновых рецепторов миокарда, отвечающих за снижение сократимости сердца и болевую чувствительность. В подтверждение теории повышенной чувствительности к аденозину терапия эуфиллином улучшила переносимость физических нагрузок больными, снизила частоту приступов стенокардии. Однако при этом статистических значимых данных об улучшении ЭКГ-показателей (устранение депрессии сегмента ST) получить не удалось, хотя положительные тенденции отмечались и здесь. Более поздние исследования [Eriksson B. E., 2000] показали, что инфузии малых доз аденозина могут иметь анальгезирующий эффект. Было выдвинуто предположение, что болевая чувствительность у пациентов с синдромом Х повышена из-за нарушения механизма аденозиновой анальгезии. Экспериментальные инфузии аденозина в предплечье показали, что он способен отсрочивать появление ишемических болей в периферических органах. Возможно ли сохранить этот эффект для борьбы со стенокардией — пока вопрос будущих исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, значение синдрома Х в кардиологической практике, особенно зарубежной, возрастает с каждым годом. Несмотря на благоприятное

течение, синдром значительно снижает качество жизни больных и требует постоянного медицинского контроля за ними.

Природа кардиального синдрома Х до сих пор детально не исследована и общепринятых взглядов на нее нет. Это доказывает этиопатогенетическую гетерогенность синдрома, который, скорее всего, является совокупностью различных нарушений со сходными симптомами. В настоящее время уже существует не менее 10 обоснованных клиническими данными гипотез, объясняющих происхождение кардиального синдрома Х. Наиболее значимые из них связаны с дисфункцией эндотелия и нарушениями метаболизма инсулина (см. метаболический синдром Х). Отмечено, что синдром чаще описывают у женщин, а также существует зависимость между заболеваемостью и национальной принадлежностью пациентов. Фундаментальные исследования механизмов возникновения синдрома Х направлены в первую очередь на разработку специфического лечения. На возможность решения этой проблемы указывают некоторые достигнутые успехи в диагностике и терапии данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лавинская Н. Н., Шанин В. Ю., Козлов К. Л., Клименко В. М. Сопоставление некоторых факторов риска развития ишемической болезни сердца и кардиального синдрома Х // *Клин. мед. и патофизиол.* — 2000. — № 2. — С. 49–53.
2. Лавинская Н. Н., Шанин В. Ю., Козлов К. Л. Факторы риска и особенности высшей нервной деятельности при кардиальном синдроме Х // *Мед. акад. журн.* — 2001. — Прил. 1. — С. 38.
3. Новицкий В. А., Смолянинов А. Б. Синдромосходное состояние в практике терапевта. — СПб.: ВМЕА, 2001. — С. 242–243.
4. Bharadwaj L. A., Prasad K. Mechanism of hydroxyl radical-induced modulation of vascular tone // *Free Rad. Biol. Med.* — 1997. — Vol. 22. — № 3. — P. 381–390.
5. Bugiardini R. et al. Vasotonic angina — a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1993. — Vol. 22. — P. 417.
6. Cannon R. O., Camici P. G., Epstein S. E. Pathophysiological dilemma of syndrome // *Circulation.* — 1992. — Vol. 85. — P. 883–92.
7. Cannon R. O. The sensitive heart: a syndrome of abnormal cardiac pain perception // *JAMA.* — 1995. — Vol. 273. — P. 883.
8. Cox I. D., Kaski J. C., Crook J. R. et al. Differential plasma endothelin levels in subgroups of patients with angina and angiographically normal coronary arteries // *Am. Heart J.* — 1998. — Vol. 136. — N 3. — P. 1623–31.
9. Cleophas Ton J. Experimental evidence of selective antagonistic action of Nebivolol on β_1 -adrenergic receptors // *J. Clin. Med.* — 1998. — Vol. II. — P. 1–8.
10. Cursen N, Timmis A. Endotelial function in heart failure. Chapter 3. In: Coats A, ed. *Frontiers in Heart Failure*. London: Churchill Livingstone, 1997. — P. 25–40.

11. Egashira K. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patient with angina and normal coronary angiograms // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol. — 328.— P. 1659-64.
12. Factor S. M., Bache R. J. Pathophysiology of myocardial ischemia // *The Heart* / Ed. by R. C. Schlant, R. W. Alexander, R. A. O'Rourke et al. New York, 1994.— P. 1033-1053.
13. Finsterer J., Stollberger C., Ernst G. Chest pain in cardiac syndrome X caused by neuromuscular disorders // *Herz.*— 1998.— Vol. 23— N 5.— P. 303-306.
14. Ferri C., Desideri G., de Mattia G. et al. Decreased activity of the red blood cell ATPase-dependent Na⁺ pump in patient with cardiac syndrome X // *Clin. Sci.*— 1999.— Vol. 97.— N 3.— P.369-375.
15. Gaspardone A., Ferri C., Crea F. et al. Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X: a potential link between cardiac and metabolic syndrome X // *J. Amer. Coll. Cardiol.*— 1998.— Vol. 32.— N 7.— P. 2031-2044.
16. Goodfellow J., Owens D., Henderson A. Cardiovascular syndromes X, endothelial dysfunction and insulin resistance // *Diabetes Res. Clin. Pract.*— 1996.— Suppl. 1.— P. 163-171.
17. Kaski J. C. Syndrome X. A heterogeneous syndrome. Historical background, clinical presentation, electrocardiographic features and rational patient management. An overview // In: *Angina pectoris with normal coronary arteries: syndrome X.* / Ed. by Kaski J. C. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1994.— 218 p.
18. Kaski J. C. Chest pain and normal coronary arteriograms: role of "microvascular spasm" // *Lancet.*— 1998.— Vol. 351.— P. 1144-1145.
19. Kaski J. C., Elliot P. M., Salomone Q. et al. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms // *Br. Heart J.*— 1995.— Vol. 74.— P. 620-624.
20. Kaski J. C., Rosano G. M. C., Collins P., Maseri A., Pool-Wilson P. A. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function — long term follow-up study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1995.— Vol. 25.— P. 883-892.
21. Mohri M. Chest pain and normal coronary arteriograms: role of "microvascular spasm" // *Lancet.*— 1998.— Vol. 351.— P. 1165-1169.
22. Opherk D., Zeben H., Weihe E., et al. Reduced coronary dilatory capacity and ultra structural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms // *Circulation.*— 1981.— Vol. 66.— P. 342-354.
23. Platti P. M., Fragasso G., Monti L. D. et al. Endothelial and metabolic characteristics of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. Comparison with subjects with insulin resistance syndrome and normal controls // *J. Am. Coll. Cardiol.*— Vol. 34.— P. 1452-1460.
24. Potts S. G., Bass C. M. Psychological morbidity in patients with chest pain and normal or near normal coronary arteries — a long term follow up study // *Psychol. Med.*— 1995.— N 25.— P. 339.
25. Queeumi A. A., Cannon R. O., Panza J. A. et al. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries // *Circulation.*— 1992.— Vol. 86.— P. 1864-71.
26. Rentoucas E. I., Lazaros G. A., Deftereos S. G., Zacharoulis A. A. Recurrent syncopal episodes of neurocardiogenic origin in a patient suffering from cardiac syndrome X // *Acta Cardiol.*— 1999.— Vol. 97.— N 3.— P. 369-375.
27. Smith T. P., Zhang L., Gugino S. F. et al. Differential effect of endothelin on coronary conduit and resistance arteries // *Circulation.*— 1995.— Vol. 92.— suppl. 1.— N 1.— P. 320.
28. Thomas L. R., Baden L., Zaleznic D. F. Chest pain with a surprising course // *New Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 341.— P. 1134-1138.
29. Wiederman J. G., Schwartz A., Apfelbaum M. et al. Anatomic and physiological heterogeneity in patients with syndrome X — an intravascular ultrasound study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1995.— N 25.— P. 131.