



Патология эндокринной системы как фактор риска «острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST» при малоизмененных коронарных артериях

Сапожников А.Н.*, Леонова Е.Э., Яхина Г.Х., Данилова К.С.

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия.

Авторы:

Сапожников Александр Нилович, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия;

Леонова Екатерина Эдуардовна, клинический ординатор, кафедра госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия;

Данилова Кристина Сергеевна, студентка медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия;

Яхина Гульнара Ханяфиевна, аспирант, кафедра госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия.

Резюме

Цель

Изучить эндокринную патологию, ассоциированную с острым коронарным синдромом (ОКС) при малоизмененных/интактных коронарных артериях.

Материал и методы

Обследовано 168 пациентов с диагнозом «Острый коронарный синдром» при малоизмененных/интактных коронарных артериях. Проанализированы данные стандартных лабораторных исследований, в т.ч. параметры углеводного обмена и функции щитовидной железы.

Результаты

При подозрении на ОКС у женщин достоверно чаще, чем у мужчин определяются малоизмененные или интактные коронарные артерии. Более чем 90% этой группы больных страдают гипертонической болезнью, нередко имеют место дислипидемии, нарушения ритма сердца, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе. Обнаружена частая встречаемость в этой категории пациентов патологии щитовидной железы, нарушений углеводного обмена/сахарного диабета 2 типа. При сопутствующем сахарном диабете значительно увеличивается вероятность инфаркта миокарда.

Заключение

У женщин в возрасте до 75 лет, имеющих патологию щитовидной железы, нарушенный углеводный обмен и повышенное артериальное давление, большая вероятность «ОКС без подъема сегмента ST» при малоизмененных коронарных артериях. В стандарты диагностического поиска при ОКС и выявлении малоизмененных/интактных коронарных артерий целесообразно включить определение уровня гормонов щитовидной железы.

Ключевые слова

Острый коронарный синдром, малоизмененные/интактные коронарные артерии, артериальная гипертензия, гипотиреоз, сахарный диабет, женщины до 75 лет.

Endocrine system pathology as the risk factor of acute coronary syndrome without ST segment elevation in intact coronary arteries

Sapozhnikov A.N., Leonova E. E., Danilova K. S., Jahina G. Kh.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Authors:

Alexandr N. Sapozhnikov, M.D., Ph.D., associate professor of the Department of hospital therapy, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

Ekaterina E. Leonova, clinical assistant of the Department of hospital therapy, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

Kristina S. Danilova, student of the medical faculty, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Gulnara K. Jahina, M.D., PhD student, Department of hospital therapy, «Ulyanovsk state University», Ulyanovsk, Russia.

Summary

Objective

Investigate endocrinological pathologies associated with acute coronary syndrome (ACS) in case of intact coronary arteries.

Materials and methods

We examined 168 patients with the diagnosis of acute coronary syndrome and analyzed the results of routine laboratory tests including carbohydrate metabolism and thyroid function parameters.

Results

In case of suspected ACS females have intact coronary arteries more often than males. More than 90% of this group of patients have arterial hypertension, often they have dyslipidemia, arrhythmias, history of old myocardial infarction. Myocardial infarction's possibility appears more often when there is concomitant diabetes mellitus.

Conclusion

females under 75 years old with thyroid gland pathology, impaired carbohydrate metabolism and elevated blood pressure have higher possibility to develop ACS without ST segment elevation in intact coronary arteries. It is reasonable to include thyroid hormone blood levels estimation into standard ACS diagnostic algorithm and intact coronary arteries detection.

Key words

acute coronary syndrome, intact coronary arteries, arterial hypertension, hypothyroidism, diabetes mellitus, females under 75 years old.

Список сокращений

ГБ — гипертоническая болезнь
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
КА — коронарные артерии
КАГ — коронарная ангиография
ЛВП — липопротеины высокой плотности

ЛНП — липопротеины низкой плотности
ОКС — острый коронарный синдром
СД — сахарный диабет
ТТГ — тиреотропный гормон
ХС — холестерин
ЩЖ — щитовидная железа

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2012 г в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умерли 17,5 млн человек, из которых от ишемической болезни сердца (ИБС) — 7,4 млн (42,3%) человек. По данным Росстата за январь-июнь 2015 г летальность от болезней системы кровообращения составила 49,6% от общего числа умерших. Причем причиной более чем половины от всей сердечно-сосудистой летальности является ИБС, и это составило 26,7% от общего числа умерших [1]. Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания вообще, и ИБС в частности, остаются одной из основных причин смертности в Российской Федерации.

Для обозначения обострения ИБС экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) был введен термин острый коронарный синдром (ОКС), как рабочий диагноз. Традиционно основными патогенетическими механизмом развития ОКС является тромбоз коронарной артерии (КА), возникающий на месте разрыва нестабильной атеросклеротической бляшки, с последующим возникновением острой ишемии. В некоторых случаях возможно образование окклюзирующего (субокклюзии) тромба и на месте эрозии атеросклеротической бляшки [2]. Однако в 60-е гг. XX века был выявлен феномен нестабильной стенокардии при малоизмененных и неизмененных КА [3]. Частота наличия малоизмененных и неизмененных КА по данным отечественной и зарубежной литературы составляет от 10 до 30% [4, 5].

В исследовании GUSTO-IIb (Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries in Acute Coronary Syndromes) (n=12 142) выявлены незначимые изменения КА у женщин в 30,5% случаев, у мужчин — 14,9%. Результаты исследования подтверждает исследование TIMI IIIb (Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase IIIb) (n=1473), в котором малоизмененные КА выявлены у 14–19% пациентов с ОКС. По данным отечественного ис-

следования 2015 года (n=711), частота выявления неизмененных или малоизмененных КА в ходе обследования больных с подозрением на ОКС составила 37,9% [6].

Таким образом, патогенез ОКС представляет собой сложное явление, которое не всегда может быть обусловлено «привычным» патогенетическим механизмом. В связи с этим было предложено множество этиопатогенетических теорий развития феномена ОКС при малоизмененных КА: вазоспастическая, метаболическая [7], связанная со степенью выраженности извитости КА [8], нарушением коронарной микроциркуляции [9], эндотелиальной дисфункцией, снижением локальной продукции оксида азота, патологической восприимчивостью к боли в сердце и другими [10, 11].

Следовательно, обнаружение малоизмененных и неизмененных КА в рамках ОКС становится сложной проблемой в плане диагностики и лечения [12–14].

Материал и методы

В период 2011–2015 гг. с предварительным диагнозом «ОКС без подъема сегмента ST» и выписным диагнозом «Нестабильная стенокардия» на стационарное лечение и проведение коронарной ангиографии (КАГ) в областную клиническую больницу г. Ульяновска поступило 1292 пациента в возрасте до 75 лет. Из общего количества поступивших — 1019 мужчин и 273 женщины, отобраны 168 пациентов, у которых при ангиографии определены малоизмененные/интактные КА. В составе исследуемой группы 86 (51%) мужчин и 82 (49%) женщины. Средний возраст составил 56,34±8,79 года (от 27 до 75 лет).

Всем пациентам проведена КАГ (ангиограф Siemens Axiom Artis, Германия, размер единичного элемента изображения 184 мкм): для оценки левой КА проанализированы не менее пяти проекций, для правой КА — не менее двух.

На программно-аппаратном комплексе Olympus AU-400, Япония, проведены стандартные лабораторные исследования с обязательным анализом параметров углеводного обмена. Лабораторно функция щитовидной железы (ЩЖ), путем оценки тиреотропного гормона (ТТГ), Т3, Т4, антител к тиреоидной пероксидазе, проанализирована у 84 пациентов.

Критериями исключения из исследования стали: отказ пациентов от проведения КАГ, возраст > 75 лет, внесердечные причины болей в грудной клетке — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, рефлюкс-эзофагит, остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника стадии обострения, врожденные и приобретенные пороки сердца.

Проведены оценка достоверности различий между показателями по χ^2 -квадрат 2x2 и корреляционный анализ по методу Спирмена. Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета Statistica 10. Статистически значимыми считались различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В ходе статистической обработки выявлено, что до 30% женщин, поступающих с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST, имеют малоизмененные или неизмененные КА достоверно чаще ($p = 0,00001$), чем мужчины (таблица 1).

Таблица 1

Гендерные отличия частоты встречаемости малоизмененных КА при ОКС без подъема сегмента ST

Мало-/неизмененные КА	Женщины	Мужчины
да	82	86
нет (стенозирующий атеросклероз)	191	933

При оценке коморбидности определено, что 157 (93%) пациентов страдают гипертонической болезнью (ГБ), у 137 (82%) — дислипидемия, у 61 (36%) — различные нарушения ритма сердца (преимущественно экстрасистолия). Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) отражен в анамнезе у 25 (15%) пациентов. Патологию ЩЖ имеют 35 (42%) пациентов среди обследованных, 28 (17%) страдают ожирением и нарушением углеводного обмена, в т.ч. 18 (10,7%) человек — сахарным диабетом (СД), 17 (10%) — остеохондрозом позвоночника, 8 (9%) мужчин — аденомой предстательной железы, 12 (7%) пациентов — варикозной болезнью нижних конечностей, 5 (6%) женщин — миомой матки, 5 (3%) пациентов — хроническим пиелонефритом и бронхиальной астмой, 3 (2%) — хроническим бронхитом, мочекаменной болезнью и желчекаменной болезнью (рис. 1).

Исходно у 11% больных в анамнезе отражена патология ЩЖ. Однако гипотиреоз в старшей возрастной группе имеет неспецифические клинические проявления или зачастую протекает бессимптомно, что затрудняет процесс верификации



Рис. 1. Частота встречаемости различных нозологий при ОКС без подъема сегмента ST с малоизмененными КА.

диагноза. По данным Колорадского исследования 2000 г (n=25 862) у 25% человек верифицирован явный гипотиреоз при отсутствии каких-либо симптомов и у 35% — субклинический гипотиреоз [15]. При лабораторном обследовании функции ЩЖ у 84 пациентов патология обнаружена у 41,6% человек, причем из патологий ЩЖ преобладает гипотиреоз — в 71,4% случаев. Известно, что заболеваемость гипотиреозом увеличивается с возрастом, особенно у лиц женского пола. В среднем частота встречаемости гипотиреоза у пожилых женщин в 10 раз чаще, чем у пожилых мужчин [16]. По данным Викгемского исследования (n=2779) суммарная распространенность гипотиреоза составила 14 случаев на 1 тыс. женщин (с учетом возможно пропущенных случаев — 19 на 1 тыс.) и 1 случай на 1 тыс. мужчин [17].

Определено, что гипотиреоз приводит к ухудшению коронарного кровотока [18]. По данным мета-анализа 11 проспективных исследований (n=55 287) установлено, что при наличии гипотиреоза (повышение ТТГ > 10 мЕд/л) увеличивает риск возникновения ИБС и смерти от этой причины [19].

Определено, что 29 пациентов (17,2%) имеют нарушение углеводного обмена, причем 18 пациентов (10,7%) страдают СД. Из их числа 33,3% (n=6) имеют в анамнезе перенесенный ИМ. Распространенность перенесенного ИМ среди людей, не страдающих СД, составляет 12,6%, что достоверно меньше. Некоторые исследования указывают на взаимосвязь гипотиреоза и СД. Одним из возможных механизмов является подавление глюконеогенеза, что приводит к снижению синтеза глюкозы с дальнейшей компенсацией ее недостаточности путем снижения утилизации ее мышцами и другими периферическими тканями [20]. Имеются данные о повышении глюкозостимулирующей секреции инсулина, снижающейся на фоне терапии L-тироксина [21]. Сочетание гипотиреоза с СД увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, причем более значима патология ЩЖ. У пациентов с СД и субклиническим гипотиреозом показатели сердечно-сосудистого риска хуже, чем при СД и компенсированной патологии ЩЖ [22].

При исследовании корреляционной связи между уровнями ТТГ и показателями липидного спектра выявлены изменения однонаправленного характера. Имеется прямая корреляционная связь средней силы между уровнями ТТГ и липопротеинами низкой плотности (ЛНП) ($p < 0,05$, $r = 0,53$), липопротеинами

высокой плотности (ЛВП) ($p < 0,05$, $r = 0,49$), холестерином (ХС) ($p < 0,05$, $r = 0,4$).

Причиной однонаправленных изменений показателей липидного спектра может являться гипотиреоз [23]. Уровень липопротеинов регулируется печеночной липазой и холестерин-эфирным-транспортным белком [24]. Эти ферменты ремоделируют липопротеины, осуществляют обмен эфиров ХС и триглицеридов между липопротеинами. При гипотиреозе происходит существенное изменение активности ферментов, что в результате приводит к повышению уровней содержания липопротеинов в крови [25].

Дефицит гормонов ЩЖ приводит к снижению содержания рецепторов ЛНП в печени и вследствие этого уменьшению экскреции ЛНП и повышению их уровня. Эффекты гормонов ЩЖ опосредованы ядерными рецепторами тиреоидных гормонов, имеющих участок связывания лиганда и участок, взаимодействующий с фрагментом дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Тиреоидные гормоны соединяются с лиганд-связывающим доменом рецептора, после чего ДНК-связывающий домен присоединяется к ДНК-гормон-чувствительному фрагменту, осуществляющему транскрипцию генов рецептора ЛНП [26].

Кроме того, структурная основа холестерина не может быть расщеплена до CO_2 и воды, как другие органические компоненты, поступающие с пищей или синтезированные в организме. Поэтому основное количество ХС выводится в виде желчных кислот. Тиреоидные гормоны регулируют активность холестерин-7-альфа-гидроксилазы — фермента, участвующего в синтезе желчных кислот из ХС [27]. В условиях гипотиреоза снижается активность фермента, что ведет к повышению содержания ХС [28].

Таким образом, все вышеописанные механизмы в определенной степени приводят к однонаправленным изменениям показателей липидного спектра при гипотиреозе.

Заключение

Определено, что около 30% женщин в возрасте до 75 лет, поступающих с предварительным диагнозом «ОКС без подъема ST», имеют малоизмененные КА — достоверно чаще, чем мужчины.

Самой распространенной патологией у больных с ОКС и малоизмененными КА является ГБ, встречающаяся в ~ 93% случаев. Риск возникновения ИМ в данной группе существенно возрастает при

сопутствующем СД 2 типа. Изменения показателей липидного обмена при малоизмененных КА в большей степени свидетельствуют о патологии ЩЖ. Заболевания эндокринной системы (нарушения углеводного обмена и патология ЩЖ) отягощают течение ИБС, и являются предикторами развития клиники острой коронарной недостаточности даже при малоизмененных и интактных КА.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Sherbakova EM. Demographic results for the first half of 2015 (Part I). Demoskop Weekly. 2015; 653-4. Russian (Щербакова Е.М. Демографические итоги I полугодия 2015 года (часть I). Демоскоп Weekly. 2015; 653-4).
2. Gratsiansky N.A. Management of acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Russian Society of Cardiology. http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_lecheniyu_ostrogo_koronarnogo_sindroma_bez_stoykogo_podema_st_na_ekg. Russian (Грацианский Н.А. Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ. [Электронный ресурс]: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_lecheniyu_ostrogo_koronarnogo_sindroma_bez_stoykogo_podema_st_na_ekg).
3. Proudfit WL, Shirley EK, Sones FM. Selective cine coronary arteriography: Correlation with clinical findings in 1000 patients. *Circulation*. 1966; 33 (6): 901-10.
4. Lykov AV, Parhomenko JuV, Ivanov PA. The myocardial infarction in patients with unchanged coronary arteries. *Vserossijskij zhurnal nauchnyh publikacij*. 2013; 4 (19): 6-8. Russian (Лыков А.В., Пархоменко Ю.В., Иванов П.А. Инфаркт миокарда при неизмененных коронарных артериях. *Всероссийский журнал научных публикаций*. 2013; 4 (19): 6-8).
5. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: A CASS registry study. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7 (3): 479-83.
6. Korok EV, Sumin AN, Sin'kov MA. Unchanged coronary arteries according to the coronary angiography: frequency and reasons. Contradictions of modern cardiology: arguable and unsolved problems: Proceedings of IV international conference. 16-17 october 2015. Samara 2015; 68. Russian (Корок Е.В., Сумин А.Н., Синьков М.А. Выявление интактных коронарных артерий при плановой коронарной ангиографии: частота и причины. Материалы IV Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». 16-17 октября 2015. Самара 2015; 68).
7. Crea F, Lanza A. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart*. 2004; 90 (4): 457-63.
8. Sebov DM, Markina EV. Angiographic features of coronary arteries morphology in patients with coronary syndrome X. *Vestnik Rossiyskoy Voенно-meditsinskoy akademii*. 2013; 4 (44): 95-7. Russian (Себов Д.М., Маркина Е.В. Особенности морфологии коронарных артерий у пациентов с коронарным синдромом X по данным ангиографии. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2013; 4 (44): 95-7).
9. Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 1988; 61 (13): 1338-43.
10. Pasceri V, Lanza GA, Buffon A. Role of abnormal pain sensitivity and behavioral factors in determining chest pain in syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31 (1): 62-6.
11. Rosen SD, Paulesu E, Wisw RJS. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart*. 2002; 87 (51): 513-9.
12. Bugiardini R, BaireyMerz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005; 293 (4): 477-84.
13. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered Questions for Management of Acute Coronary Syndrome: Risk Stratification of Patients With Minimal Disease or Normal Findings on Coronary Angiography. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (13): 1391-5.
14. Cannon RO. III Chest pain with normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 1993; 328 (23): 1706-8.
15. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
16. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 2005, 9th edn, pp 398-406. JB Lippincott-Raven, Philadelphia.
17. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in the community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7:481-93.
18. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology* 2012; 167(5):609-18.
19. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2010; 304: 1365-74.
20. McCulloch AJ, Johnston DG, Baylis PH, et al. Evidence that thyroid hormones regulate gluconeogenesis from glycerol in man. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983; 19(1): 67-76.
21. Handisurya A, Pacini G, Tura A, et al. Effects of thyroxine replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69(6): 963-9.
22. Amati F, Dube JJ, Stefanovic-Racic M, et al. Improvements in insulin sensitivity are blunted by subclinical hypothyroidism. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(2): 265-9.

23. Shin DJ, Osborne TF. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein. *Biol Chem.* 2003; Vol. 278: 34114-8.
24. Franco M, Castro G, Romero L. Decreased activity of lecithin: acyltransferase and hepatic lipase in chronic hypothyroid rats: implications for reverse cholesterol transport. *Mol Cell Biochem.* 2003; 246 (1-2): 51-6.
25. Zambon A, Bertocco S, Vitturi N. Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol rich lipoproteins. *BiochemSoc Trans.* 2003; Vol. 31: 1070-4.
26. Bakker O, Versinga VM. Resistance to thyroid hormones. *Tironet.* 2001; 4. Russian (Баккер О., Версинга В.М. Резистентность к тиреоидным гормонам. Тиронет. 2001; 4).
27. Drover VAB, Agellon LB. Regulation of the human cholesterol 7 α -hydroxylase gene (CYP7A1) by thyroid hormone in transgenic mice. *Endocrinologist.* 2004; Vol.145: 547-81.
28. Rush J. Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy. *Endocrinologist.* 2006; Vol.16: 279-85.