

*На правах рукописи*

**ДАВЫДОВА  
ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО  
КОРОНАРНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО  
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.00.06 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Андреев Аркадий Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Дитятев Владимир Павлович**

кандидат медицинских наук, доцент

**Колотова Галина Борисовна**

**Ведущее научное учреждение:**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «10» июня 2008 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, а с авторефератом на сайте академии [www.usma.ru](http://www.usma.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2008 г.

Ученый секретарь совета  
по защите докторских диссертаций  
доктор медицинских наук, профессор



**Гришина И.Ф.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Проблема метаболического синдрома (МС) находится в центре внимания современной медицины. Это обусловлено высокой распространенностью МС, составляющего до 14–24% в общей популяции, и его неуклонным ростом по прогнозам экспертов (Чазова И.Е. и соавт., 2004; Кочергина И.И. и соавт., 2007). Представляя кластер из пяти независимых факторов риска, МС может служить пусковым фактором дестабилизации атеросклеротической бляшки и развития острого коронарного синдрома (ОКС), смертность от которого остается высокой по данным европейских и российских регистров (Полищук Н.С., 2004, Явелов И.С., 2003, Грацианский Н.А., 2003). Именно поэтому оптимизация лечения острого коронарного синдрома у пациентов высокого риска, в частности с МС, является актуальной проблемой кардиологии.

Терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА) с первых суток развития ОКС является патогенетически оправданным методом лечения в комплексе терапевтических мероприятий, поскольку потенциально благоприятные эффекты препаратов этих групп находят точки приложения непосредственно на эндотелиальную клетку, восстанавливая ее функцию, что в свою очередь вызывает уменьшение очага ишемии миокарда, сводит к минимуму структурно-морфологическое ремоделирование миокарда (Лазебник Л.Б. и соавт. 2001, Покровская Е.В. и соавт. 2003). Следовательно, подключение данной группы препаратов на раннем этапе дестабилизации ишемической болезни сердца представляет большой интерес с точки зрения практической медицины, поскольку не выработано однозначного подхода к применению иАПФ и АРА у больных с ОКС без подъема сегмента ST, ассоциированного с МС, в ранние сроки (Грацианский Н.А., 2003).

### **Цель исследования**

Выявить особенности течения острого коронарного синдрома у больных с метаболическим синдромом и оценить влияние иАПФ эналаприла и АРА валсартана на эндотелиальную дисфункцию.

### **Задачи исследования**

1. Выявить клинические, функциональные и лабораторные особенности у больных с острым коронарным синдромом, ассоциированным с метаболическим синдромом.
2. Оценить степень выраженности эндотелиальной дисфункции у данной категории больных.
3. Исследовать влияние эналаприла и валсартана на эндотелиальную дисфункцию в остром периоде коронарного синдрома у больных с метаболическим синдромом.

### **Научная новизна**

На основе комплексной оценки состояния больных показаны клинические, функциональные и лабораторные особенности острого коронарного синдрома, ассоциированного с метаболическим синдромом.

Сопоставлена выраженность эндотелиальной дисфункции у больных острым коронарным синдромом, ассоциированным с метаболическим синдромом с больными без метаболического синдрома.

Исследовано влияние валсартана на динамику фактора Виллебранда и гомоцистеина у больных с острым коронарным синдромом, ассоциированным с метаболическим синдромом.

Разработан подход к применению эналаприла и валсартана с первых часов развития острого коронарного синдрома для категории больных повышенного риска.

### **Научно-практическая значимость**

Результаты исследования внесли вклад в углубление современных представлений об особенностях клинического течения ОКС, функционального состояния желудочков миокарда у больных при сочетании ОКС с метаболическим синдромом

Полученные данные о концентрации эндотелиальных маркеров у больных с метаболическим синдромом свидетельствуют об отсутствии более выраженного нарушения функции эндотелия в период острой коронарной катастрофы.

На основе полученных научных результатов предложен индивидуальный подход для категории больных повышенного риска. Разработан подход к применению иАПФ и АРА в сочетании с комплексной терапией, рекомендованной ВНОК, с первых часов развития ОКС с целью улучшения состояния эндотелиальной функции.

Наряду с комплексным и обязательным обследованием больных с острым коронарным синдромом, ассоциированным с МС, и динамическим наблюдением за ними в процессе лечения, применение современных методов исследования эндотелиальной дисфункции имеет важное медико-социальное значение ввиду чрезвычайно широкой распространенности данной патологии и тяжести её осложнений.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования внедрены в работу кардиологического отделения и палаты интенсивной терапии МУ ЦГКБ №24, в учебный процесс для студентов 4-6 курсов лечебно-профилактического факультета, а также в работу интернов и ординаторов кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМА Росздрава г. Екатеринбурга.

### **Апробация работы**

Результаты работы доложены на внутриведомственных конференциях по теме «Новые направления в лечении острого коронарного синдрома» (г. Екатеринбург, МУ ЦГКБ №24, 18 декабря 2005г.), по теме «Особенности лечения острого коронарного синдрома, ассоциированного с метаболическим синдромом» (г. Екатеринбург, МУ ЦГКБ №24, 21 ноября 2007г.); на научно-практической конференции научного общества молодых ученых и студентов «Сосудистая патология в XXI веке – от науки к практике» (г. Екатеринбург, ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 21 декабря 2006г.) по теме «Эндотелиальная дисфункция у больных ОКС»; на всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 16 апреля 2008 г.) по теме «Современный подход к лечению эндотелиальной дисфункции у больных ОКС, ассоциированным с МС». Апробация работы проведена на заседании кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМА Росздрава 11.03.2008 г. и проблемной комиссии по кардиологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава 07.04.2008 г.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Выраженность клинических, функциональных и лабораторных проявлений у больных с острым коронарным синдромом усиливается в присутствии метаболического синдрома.

2. При оценке эндотелиальной функции с помощью таких лабораторных маркеров, как фактор Виллебранда и гомоцистеин, не выявлено более выраженной эндотелиальной дисфункции у лиц с острым коронарным синдромом, ассоциированным с метаболическим синдромом, но данная категория больных имеет более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов.

3. Подключение валсартана к комплексной терапии острого коронарного синдрома позволяет при одинаковом контроле артериального давления в большей степени улучшать состояние эндотелия.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 работ. В том числе 1 статья в рецензируемом журнале «Уральский медицинский журнал», рекомендованном ВАК Российской Федерации.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы. Указатель литературы содержит 152 работы, в том числе 97 отечественных и 55 зарубежных авторов. Результаты исследований представлены в 33 таблицах и иллюстрированы 13 рисунками.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы исследования.** В основу работы легли материалы комплексного исследования 90 больных в возрасте от 50 до 75 лет с диагнозом ОКС на базе МУ ЦГКБ №24, главный врач - заслуженный врач Российской Федерации, Фадеев М.Г.

Диагноз ОКС устанавливался согласно рекомендациям ВНОК 2003 года на основе комплекса клинико-anamнестических данных, а также инструментальных и лабораторных методов исследования. Диагноз МС согласно критериям IDF 2005 года.

Работа выполнялась в два этапа. На первом, диагностическом этапе работы, было проведено одномоментное исследование по типу случай-контроль. Целью исследования на первом этапе было выявление особенностей клинического течения и степени выраженности эндотелиальной дисфункции у больных ОКС, ассоциированным с МС, в сравнении с больными ОКС без МС. Для этого были сформированы две группы, сопоста-

вимые по возрасту и полу. В группу контроля набрано 30 человек, имеющих диагноз ОКС и не удовлетворяющих критериям МС. Во вторую, группу «наблюдения» вошли 30 пациентов с диагнозом ОКС в сочетании с МС (рис.1).

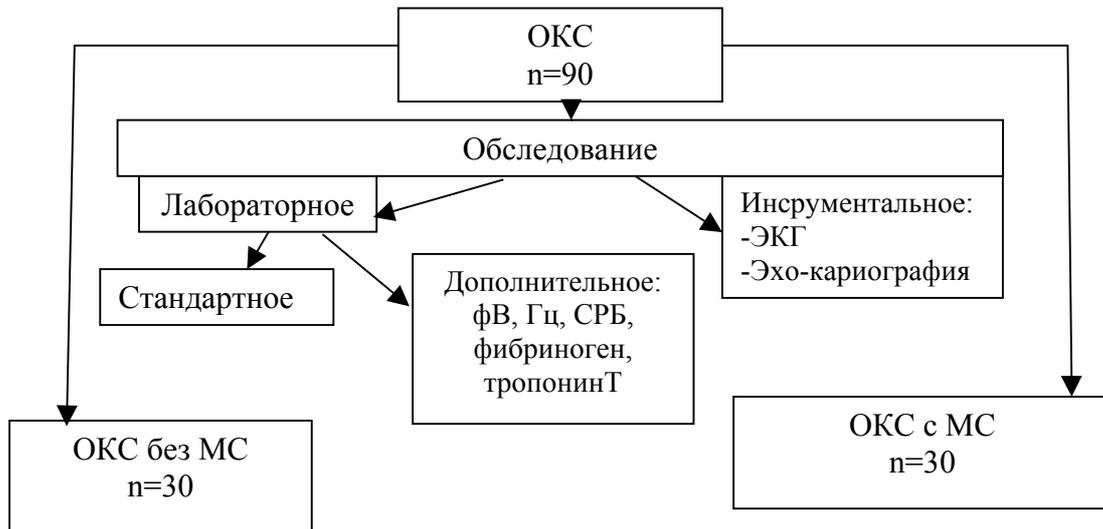


Рис. 1. Дизайн первого этапа исследования

На втором этапе работы проведено открытое проспективное рандомизированное исследование. В момент поступления каждый больной случайным образом распределялся в основную или контрольную группу. Рандомизация осуществлялась методом конвертов. В соответствии с протоколом рандомизацию в выделенные группы осуществляли до получения результатов специальных исследований. Лечение больных с диагнозом ОКС проводилось согласно рекомендациям ВНОК. Пациентам в контрольной группе в дополнение к стандартной терапии был назначен эналаприл. В основной группе на фоне стандартной терапии был назначен валсартан (диован, «Novartis»). Была выбрана тактика раннего назначения препарата. Валсартан и эналаприл назначали в первые 24 часа от момента болевого приступа или изменений на ЭКГ (при безболевого ишемии миокарда) в начальной дозе 20 мг один раз в сутки, с последующим увеличением дози-

ровки до 80 мг два раза в сутки в зависимости от уровня АД, 5 мг в начальной дозировке с достижением максимальной 20 мг два раза в сутки соответственно (рис. 2).

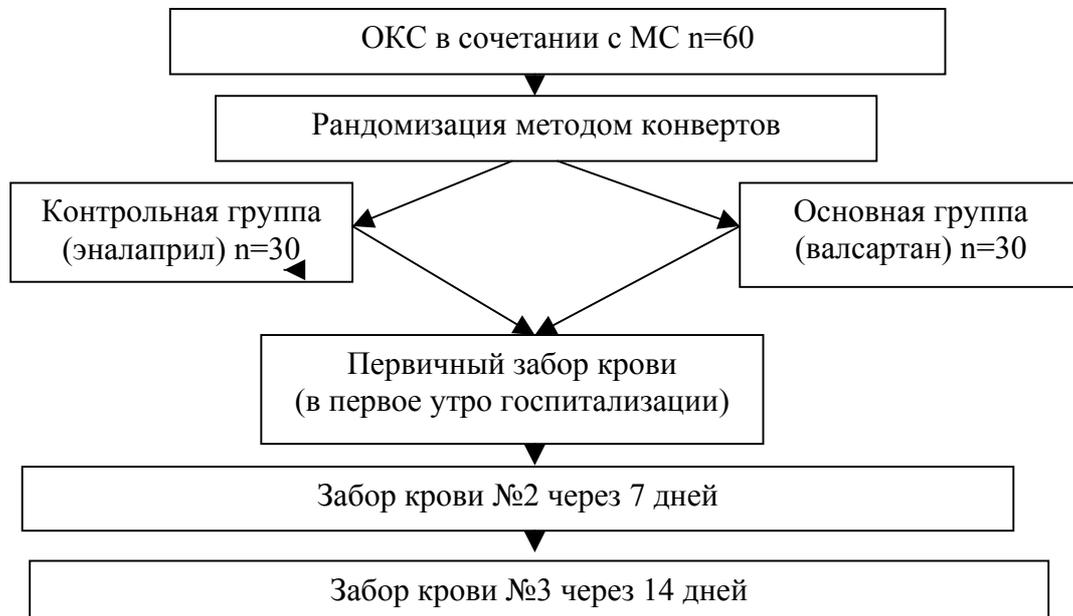


Рис. 2. Дизайн второго этапа исследования

**Методы исследования.** В план обследования входило: клинический осмотр с применением физикального обследования, стандартные и дополнительные лабораторные методы обследования. На первом этапе для выявления критериев МС, подтверждения диагноза инфаркта миокарда, определения плазменных маркеров эндотелиальной дисфункции были проведены лабораторные исследования.

1. Липидный спектр плазмы крови включал определение концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛВП) и триглицеридов (ТГ) энзимо-калориметрическим методом с помощью наборов фирмы «Corma» (Польша) на биохимическом анализаторе «Ливия» и расчетом содержания холестерина липопротеидов низкой плотности по формуле:  $ОХС - ХСЛВП - ТГ / 2,2$ .

2. Определение показателей глюкозы крови глюкозо-оксидантным методом с помощью наборов «Ольвекс-Диагностикум» на анализаторе «Ливия» натошак.

3. Биохимические маркеры: определение концентрации сердечного тропонина Т оценивалось с помощью CARDIAC Т количественного экспресс анализа (ROCHE CARDIAC, COBAS, Roche diagnostics GmbH).

4. Активность фВ в центрифугированной плазме определялась методом прямого количественного фермент-связанного иммуносорбентного химического анализа (Axis-Shield Diagnostics Limited, United Kingdom). Результат автоматически рассчитывался прибором относительно калибровочной кривой. Нормальная область значений фВ в 95% случаев определялась в пределах 50-150 %.

5. Концентрация Гц в плазме крови определялась методом ферментного иммунологического химического анализа (Axis-Shield Diagnostics Limited, United Kingdom). Нормальная область значений Гц в 95% случаев определялась в пределах 5-15 мкмоль/л.

6. Полуколичественный СРБ в сыворотке крови определялся методом латекс-агглютинации («Ольвекс Диагностикум») сыворотки больного с использованием анти СРБ-латекс суспензии. Нормальное значение СРБ – до 6 мг/л.

Для подтверждения диагноза ИМ, гипертонической болезни, а также для оценки структурно-функционального состояния миокарда и нарушений сердечного ритма проведены инструментальные исследования:

1. Эхокардиография проводилась на аппарате Aloka-1400SSD (Япония) в двухмерном и М-модальном режимах с оценкой размеров полостей сердца в фазы систолы и диастолы в М-режиме. В М-модальном режиме по формуле L.Teichholtz рассчитывалась фракция выброса, и в двухмерном режиме с использованием модифицированного метода по Simpson определялась функция левого желудочка, а также толщина задней стенки левого

желудочка и межжелудочковой перегородки, конечного диастолического и систолического размеров.

2. Для оценки функционального состояния эндотелия исследовали дилатационные свойства плечевой артерии неинвазивным методом с применением ультразвука высокого разрешения на 1 и 14 сутки исследования. Методика основана на измерении влияния эндотелийзависимого стимула на диаметр сосуда (плечевой артерии). Стимулом, вызывающим ЭЗВД периферических артерий, являлось временное прекращение кровотока в конечности. Диаметр сосуда и скорость кровотока измеряли через 60 минут после компрессии. Измерение диаметра плечевой артерии оценивали с помощью линейного датчика 7 МГц. Эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии, выраженную в процентах, рассчитывали как относительное изменение диаметра артерии во время пробы с реактивной гиперемией. Положительной считали реакцию плечевой артерии, при которой увеличение её диаметра было  $\leq 10\%$  от исходного уровня.

Исследование проведено на базе отделения функциональной диагностики МУ ЦГКБ №24.

Методы статистического анализа проводились в среде Microsoft Windows Vista с использованием табличного процессора Microsoft Excel Vista. Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета STATISTICA 6.0. Непрерывные переменные представлены Me (25 и 75 перцентиль). При оценке различий между группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Сравнение наблюдений до и после лечения внутри группы выполнялось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Для сравнения качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Полученные результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе исследования между группами значимых различий по полу, возрасту, привычной интоксикации (курению), анамнестическим данным и отягощенной наследственности по ССЗ выявлено не было. Средний возраст в группе ОКС без МС составил 59 (50÷70) лет, в группе ОКС, ассоциированного с МС, - 59 (52÷71) лет. При проведении антропометрических измерений пациентов обеих групп выявили следующие достоверно значимые различия: объем талии достоверно больше в группе с МС 106 (96,2÷110) см. против 83 (76,3÷89,7) см. в группе без МС ( $p=0,0017$ ), индекс массы тела также больше в группе с МС - 29 (26÷32,2) кг/м<sup>2</sup> против 25 (24÷26) кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,00002$ ).

### **Клинико–функциональные особенности острого коронарного синдрома, ассоциированного с метаболическим синдромом.**

На основании проведенного клинического наблюдения в группе с МС отмечается значимое преобладание больных, имеющих 3-ю степень АГ (13 человек в группе с МС и 5 – в группе без МС) и учащенный сердечный ритм, что косвенно связано с повышением активности СНС (рис.3). Повышенная активность СНС отрицательно сказывается на течении ОКС, ассоциированного с МС, и приводит к усугублению ишемии и более выраженному повреждению миокарда у этой категории пациентов.

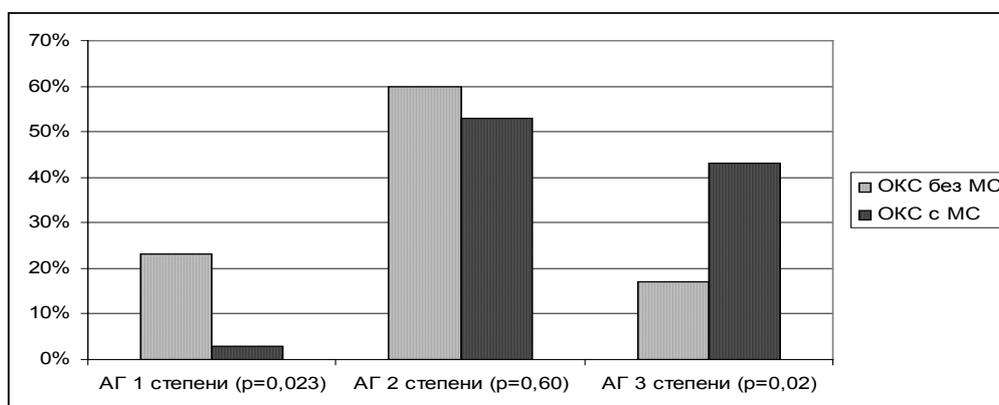


Рис. 3. Структура степени тяжести АГ у больных ОКС без метаболического синдрома и ОКС, ассоциированным с метаболическим синдромом.

Наблюдение больных с ОКС через 3 суток позволило диагностировать следующие формы обострения коронарной болезни сердца. В группе больных ОКС, ассоциированного с МС, нарушение коронарного кровообращения значимо чаще приводило к повреждению миокарда (у 17 зарегистрирован ИМ), тогда как в группе ОКС без МС ИМ был диагностирован только у 7 больных. Следует отметить, что более тяжелое повреждение с формированием зубца Q было в группе с МС - восемь больных с ИМ с зубцом Q против ни одного в группе без МС (табл. 1).

Таблица 1

Структура диагноза ОКС у больных без МС и с МС

Переменные	ОКС без МС n=30	ОКС, ассоциированный с МС n=30	P
НС, (чел)	23	13	df=1, $\chi^2=6,94$ , p=0,0084
ИМ с зубцом Q, (чел)	0	8	df=1, $\chi^2=9,23$ , p=0,0024
ИМ без зубца Q, (чел)	7	9	df=1, $\chi^2=0,34$ , p=0,56

Учитывая важную роль повышенной активности ренин-ангиотензиновой системы как при ОКС, так и сердечной недостаточности, мы можем отметить, что в обеих группах была выявлена ХСН. Наличие гиперсимпатикотонии и высокой активности ренин-ангиотензиновой системы у больных с МС подтверждает результат нашего наблюдения: у больных ОКС, ассоциированным с МС, ХСН присутствовала в более тяжелой степени (II Б стадии) в сравнении с группой ОКС без МС - 18 человек против 5 (df=1,  $\chi^2=5,9$ , p=0,0006), (рис.4). Достоверных различий по наличию I стадии ХСН в группах не получено, но отмечается тенденция к тому, что у больных ОКС без МС чаще присутствовала ХСН более легкой степени тяжести.

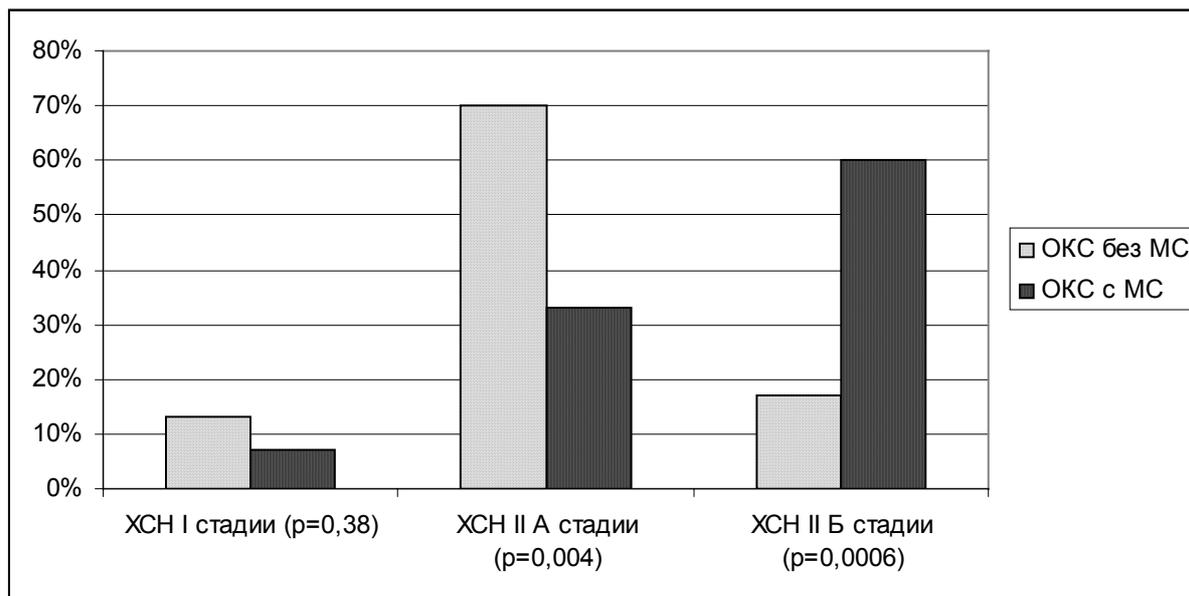


Рис. 4. Распределение больных с ОКС без МС и ОКС с МС по степени тяжести ХСН

В настоящее время придается большое значение выявлению факторов риска и оценке вероятности осложнений ССЗ. У всех больных с подозрением на ОКС повышен риск крупноочагового ИМ и смерти. Оценка прогноза неблагоприятных событий определяет характер и срочность диагностических и лечебных вмешательств. В нашей работе мы провели стратификацию риска у больных ОКС без МС и ОКС, ассоциированного с МС, по системам ВОЗ и ТИМІ, предложенных ВНОК.

Проведя анализ полученных результатов, мы получили достоверные данные. Значимо больше больных в группе с МС имеют очень высокий риск по ВОЗ - 22 человека против 14 ( $df=1$ ,  $\chi^2=4,44$ ,  $p=0,035$ ), и 11 человек в группе с МС против 2 пациентов в группе без МС имеют высокий риск по балльной системе ТИМІ ( $df=1$ ,  $\chi^2=7,95$ ,  $p=0,0048$ ), что подтверждает необходимость особенного динамического наблюдения и проведения активных лечебных мероприятий у пациентов с МС в период острой коронарной катастрофы (рис. 5).

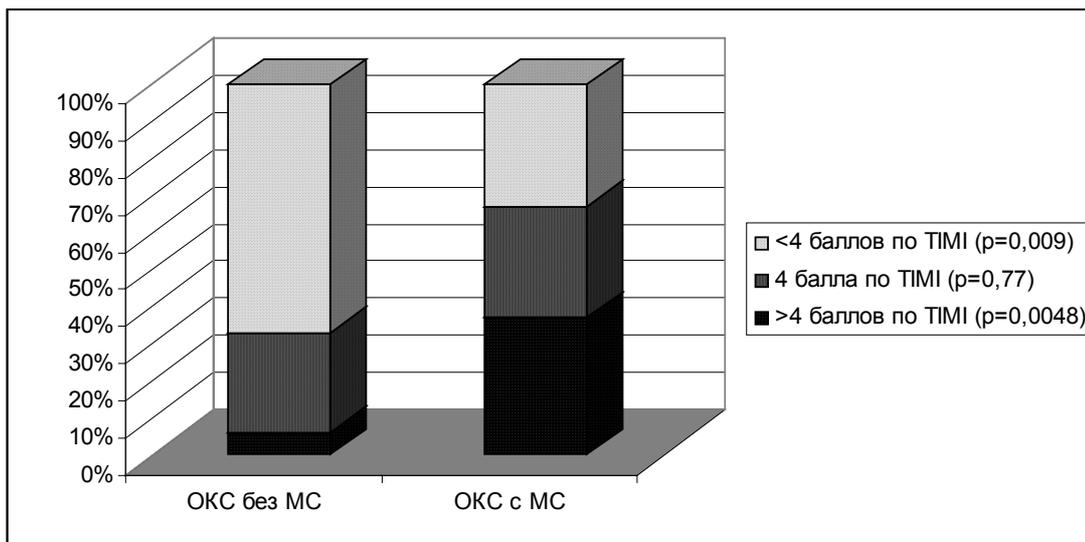


Рис. 5. Распределение больных по системе TIMI

Присутствие диагноза МС у больных в период обострения коронарной болезни сердца значительно отягощает процессы реполяризации и деполяризации. Так, в группе ОКС, ассоциированного с МС, значимо чаще регистрировались признаки ишемии миокарда (27 против 11,  $df=1$ ,  $\chi^2=18,4$ ,  $p=0,0001$ ), некроза (8 против 0,  $df=1$ ,  $\chi^2=9,23$ ,  $p=0,002$ ), субэпикардiallyного повреждения (7 против 1,  $df=1$ ,  $\chi^2=5,19$ ,  $p=0,02$ ) и нарушения ритма (15 против 4,  $df=1$ ,  $\chi^2=9,32$ ,  $p=0,002$ ), (рис.6).

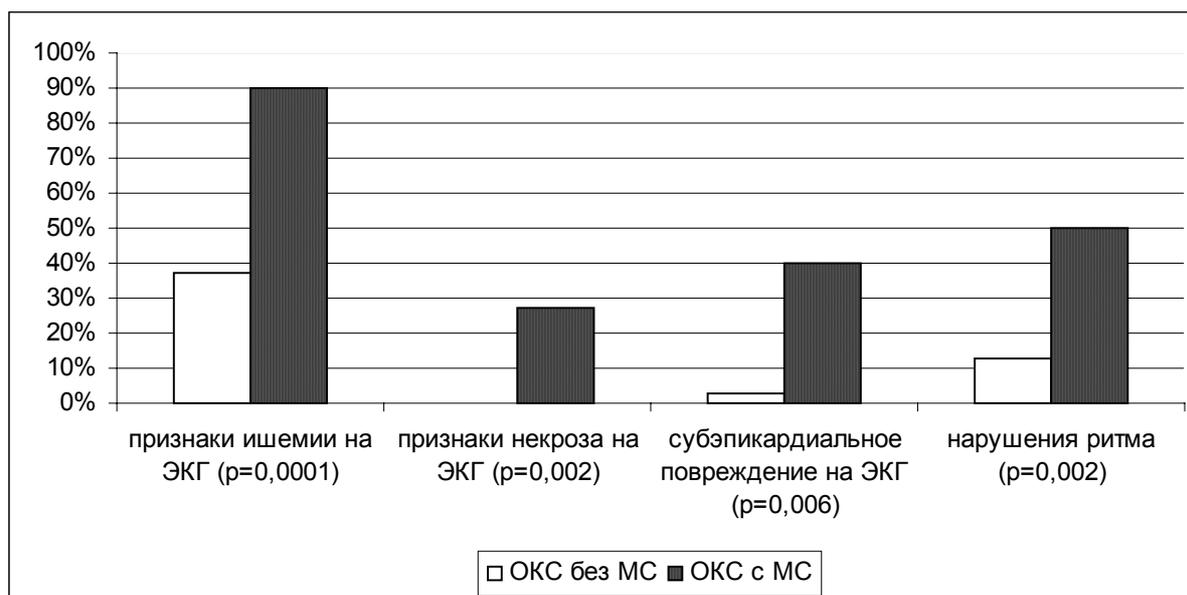


Рис .6. Данные ЭКГ у больных ОКС без МС и ОКС в сочетании с МС

При анализе основных показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов как с ОКС без МС, так и в сочетании с МС, были выявлены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, проявляющиеся утолщением задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Статистически значимых различий по гипертрофии миокарда левого желудочка между группами не выявлено. При исследовании систоло - диастолических колебаний размеров полостей левого желудочка выявлен значимо больший конечно-систолический размер - 3,9 (3,6÷4,3) мм в группе ОКС, ассоциированного с МС, в сравнении с группой ОКС без МС - 3,6 (3,4÷4,1) см, ( $p=0,04$ ). Конечно - диастолический размер был в пределах нормы в обеих группах. Результаты анализа функционального состояния желудочков по методу Simpson показали более выраженное нарушение инотропной функции желудочков в группе ОКС, ассоциированного с МС, фракция выброса по Simpson составила 40 (38÷45,8)% против 50 (45,5÷51)% в группе без МС ( $p=0,0004$ ). Диастолическая форма сердечной недостаточности может быть преходящей у больных стенокардией, наличие субэндокардиальной ишемии способствует дальнейшему усугублению нарушения процесса реполяризации миокарда. Поэтому в обеих группах была выявлена диастолическая дисфункция: отношение  $V_e/V_a = 0,7$  (0,7÷0,8) м/с в группе ОКС, ассоциированного с МС, и  $V_e/V_a = 0,8$  (0,75÷1,1) м/с. в группе без МС. Таким образом, наличие метаболического синдрома у больных с ОКС приводит к более выраженному нарушению расслабления и увеличению ригидности миокарда и регистрации более выраженной диастолической дисфункции, по сравнению с группой больных с ОКС без МС.

#### **Лабораторные особенности ОКС у больных без метаболического синдрома и ассоциированных с метаболическим синдромом.**

При некрозе миокарда содержимое погибшей клетки поступает в общий кровоток и может быть определено в пробах крови. Наиболее высокой специфичностью и чувствительностью обладает сердечный

тропонин Т. Среднее значение тропонина Т в группе ОКС без МС составило 0 ( $0 \div 0,08$ ) нг/мл, а в группе с ОКС, ассоциированным с МС, - 0,29 ( $0 \div 1,8$ ) нг/мл, что значимо выше ( $p=0,017$ ). Выявлен также значимо выше уровень креатинфосфокиназы и аланинаминотрансферазы в группе с ОКС, ассоциированным с МС – 158 ( $113,5 \div 192,5$ ) МЕ и 45 ( $23,7 \div 66,5$ ) МЕ соответственно, чем в группе без МС - 59 ( $22 \div 138$ ) МЕ и 29 ( $18 \div 34$ ) МЕ соответственно. Медиана аспаратаминотрансферазы в обеих группах не превышала норму и была примерно одинаковой в обеих группах. Уровень лактатдегидрогеназы выявлен недостоверно выше в группе с ОКС, ассоциированным с МС, - 627,5 ( $477,7 \div 1022$ ) МЕ против 504 ( $400,5 \div 688$ ) при  $p=0,10$ .

Согласно полученным нами данным по липидному спектру, группы больных значимо не различались по уровню ОХС, ХСЛПНП, ТГ. Было выявлено различие в фракции липидов, выполняющих антиатерогенную функцию. Уровень ХС ЛПВП в группе с МС был значимо ниже 0,9 ( $0,8 \div 1,2$ ) ммоль/л против 1,2 ( $1,1 \div 1,5$ ) ммоль/л при  $p=0,01$ . Такой результат свидетельствует о сохраняющемся более высоком сердечно - сосудистом риске у больных с МС по сравнению с больными ОКС без МС, несмотря на отклонение всего лишь одной фракции - ХСЛПВП.

**Определение степени выраженности эндотелиальной дисфункции у больных без метаболического синдрома и ассоциированных с метаболическим синдромом.**

В нашей работе у больных в обеих группах выявлена повышенная концентрация Гц. Медиана Гц в группе ОКС без МС превышает среднее нормальное значение в популяции на 42%, а в группе ОКС, ассоциированным с МС, на 44%.

Фактор Виллебранда, рассматриваемый как маркер эндотелиальной дисфункции, у больных ОКС был также повышен в обеих группах и составил 177,3 ( $135,9 \div 224,8$ ) % в группе ОКС без МС в сравнении с 178 ( $162 \div 202$ ) % у пациентов с ОКС, ассоциированным с МС. Полученные

данные превышают норму на 27,3% в группе ОКС без МС и на 28% в группе сравнения, что свидетельствует о повреждении эндотелия в обеих группах. При проведении межгруппового анализа значимых различий по уровню Гц и фВ выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2

Показатели гомоцистеина и фактора Виллебранда в исследуемых группах

Переменные	ОКС без МС n=30	ОКС, ассоциированный с МС n=30	P
фВ (%)	177,3 (135,9÷224,8)	178 (162÷202)	p=0,6
Гц (мкмоль/л)	17,3 (14,7÷25,8)	18 (14,5÷21)	p=0,95

**Сравнительная оценка влияния эналаприла и валсартана на эндотелиальную дисфункцию у больных ОКС, ассоциированным с метаболическим синдромом.**

На втором этапе исследования средний возраст в группе эналаприла составил 65 (51÷73) лет, мужчин и женщин было поровну. В группе валсартана средний возраст составил 59 (54÷67) лет. Мужчин было 13 человек, женщин - 17.

Динамика фактора Виллебранда. Исходно большинство больных имели повышенный уровень фВ, что свидетельствует о повреждении эндотелия в период дестабилизации коронарной болезни сердца. На фоне комплексной терапии ОКС уже на 7 сутки в группе валсартана 10 человек достигли целевого уровня фВ, и в группе эналаприла - 7. К 14 суткам число больных, достигших нормальных значений фВ, увеличилось до 21 в группе валсартана и до 19 в группе эналаприла (рис. 7). Комплексная терапия больных ОКС и назначение эналаприла и валсартана в первые 24 часа развития болевого синдрома, приводила к статистически значимому снижению уровня фВ в обеих группах.

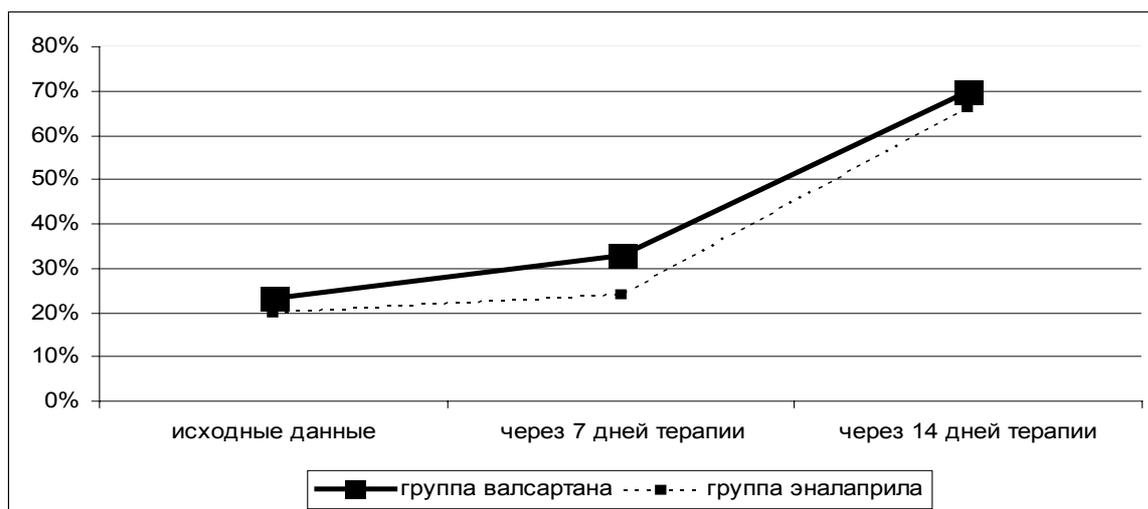


Рис. 7. Число больных, достигших нормального значения фактора Виллебранда

В группе валсартана на 7 и 14 сутки отмечалась более выраженная динамика снижения этого маркера: 11,6% против 8,0% на 7 сутки и 41% против 16% на 14 сутки. При проведении межгруппового анализа получены следующие результаты: на 7 сутки отмечалась тенденция к снижению концентраций фВ, более выраженная в группе валсартана, чем эналаприла, и статистически недостоверная ( $p=0,60$ ), на 14 сутки исследования - отчетливая тенденция к более выраженному и статистически значимому снижению в группе валсартана ( $p=0,04$ ).

Динамика гомоцистеина. Концентрацию гомоцистеина более 15 мкмоль/л в группе эналаприла имели 22 человека, в группе валсартана – 24 человека. На 7 сутки исследования число больных, имеющих нормальный уровень Гц, в группе эналаприла и валсартана стало почти поровну, а к 14 суткам в группе валсартана недостоверно увеличилось до 20 против 16 ( $df=1$ ,  $\chi^2=0,82$ ,  $p=0,37$ ), (рис.8).

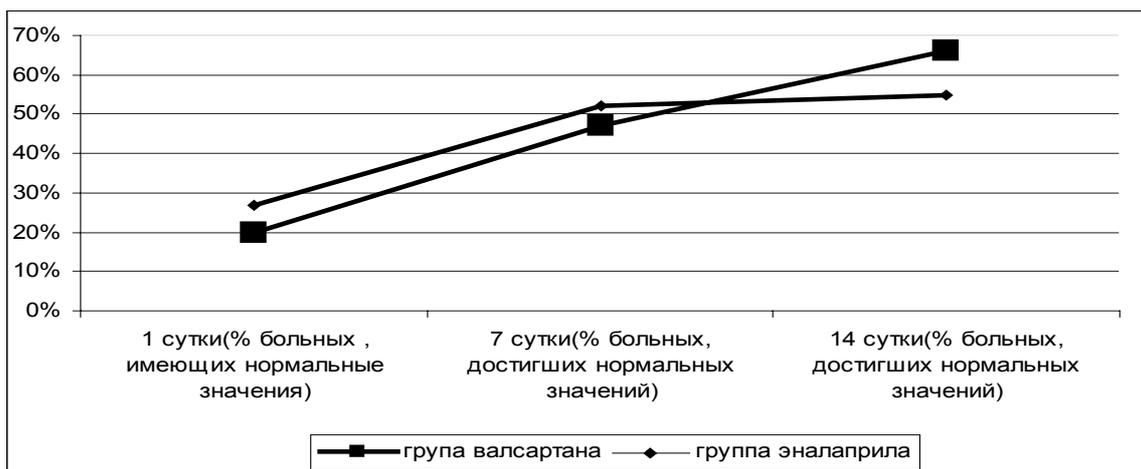


Рис. 8. Процент больных, достигших нормального значения гомоцистеина в исследуемых группах

Внутри каждой из групп снижение Гц было высоко достоверным: уже к 7 суткам исследования Гц в группе эналаприла снизился до 15 (10÷18) мкмоль/л и до 12 (8÷17) мкмоль/л к 14 суткам (табл. 3). В группе валсартана на 7 сутки уровень Гц составил 15 (18÷18) мкмоль/л при  $p=0,002$ , к 14 суткам - 11 (7÷16,7) при  $p=0,00028$  (табл. 3).

По интенсивности снижения Гц значимых различий между группами не было: на 7 сутки в группе эналаприла Гц снизился на 17%, в группе валсартана на 12%, к 14 суткам на 33% и 35% соответственно. Статистически значимых различий по уровню Гц между группами не наблюдалось (табл. 3).

Таблица 3

Межгрупповая динамика гомоцистеина на 7 и 14 сутки

Переменные	Группа эналаприла n=30	Группа валсартана n=30	P
Исходные данные	18 (14,7÷21)	17 (15÷23,5)	$p=0,94$
Через 7 дней терапии	15 (10÷18)	15 (18÷18)	$p=0,64$
Через 14 дней терапии	12(8÷17)	11 (7÷16,7)	$p=0,45$

Сравнительная оценка эналаприла и валсартана по влиянию на дилатационные свойства плечевой артерии осуществлялась с помощью ультразвука высокого разрешения (ЭЗВД плечевой артерии).

Исходный диаметр плечевой артерии в группе эналаприла и валсартана перед проведением пробы с реактивной гиперемией составлял 0,45 ( $0,37 \div 0,47$ ) мм и 0,41 ( $0,39 \div 0,49$ ) мм соответственно. При исследовании ЭЗВД плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией 22 пациента, включенных в исследование по ЭЗВД плечевой артерии, исходно характеризовались недостаточной и даже парадоксальной реакцией эндотелия. Из них у 3 пациентов не наблюдалось прироста диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию (ЭЗВД имела нулевое значение), 5 имели прирост меньше 10%, и 14 человек имели парадоксальную реакцию - вазоконстрикцию.

На фоне проведенной терапии диаметр плечевой артерии в группе эналаприла и валсартана перед проведением пробы с реактивной гиперемией в динамике на 14 сутки составил 0,45 ( $0,37 \div 0,48$ ) мм и 0,49 ( $0,43 \div 0,54$ ) мм соответственно. Через 2 недели терапии валсартаном ЭЗВД плечевой артерии достоверно возросла с -5,6 ( $-9,8 \div 0$ )% до 11,4 ( $4,8 \div 16,1$ )% ( $p=0,04$ ) против контрольной группы, где ЭЗВД увеличилась в 1,8 раза с -8,8 ( $-24 \div 4,89$ )% до -4,8 ( $-12 \div 9,7$ )%, но недостоверно ( $p=0,50$ ). Такая динамика свидетельствовала об улучшении функционального состояния эндотелия на фоне терапии и валсартаном и эналаприлом.

Нормализация ЭЗВД на фоне терапии валсартаном, по данным пробы с реактивной гиперемией, наблюдалась у 9 пациентов, имевших нарушения исходно, а у 18 отмечено улучшение. Сохранение дисфункции эндотелия было выявлено у 6 человек.

## ВЫВОДЫ

1. Острый коронарный синдром у больных с метаболическим синдромом протекает более тяжело: 3-я степень артериальной гипертензии в этой группе встречается почти в три раза чаще, уровень КФК выше в 2,6 раза, доля лиц с повышенным тропонином Т значимо больше; достоверно чаще регистрируются признаки ишемии, субэпикардального повреждения, некроза и нарушения ритма; нарушение систолической и диастолической функций миокарда выражено сильнее по сравнению с группой без метаболического синдрома.

2. При наличии метаболического синдрома риск развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом значимо выше, несмотря на одинаковый уровень эндотелиальной дисфункции в группе с метаболическим синдромом и без него.

3. Комплексная терапия острого коронарного синдрома в сочетании с применением эналаприла и валсартана в первые 24 часа способствует улучшению состояния эндотелия. В группе валсартана наблюдалось более выраженное по сравнению с группой эналаприла улучшение состояния гемостазиологической функции эндотелия, определяемого на основании статистически значимого снижения на 41% концентрации фактора Виллебранда и увеличения в 3 раза эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рассматривать пациентов, имеющих диагноз острый коронарный синдром в сочетании с метаболическим синдромом, следует как группу повышенного риска по неблагоприятному прогнозу. Данная категория больных нуждается в углубленном обследовании: наряду со стандартными методами обследования. Дополнительное определение в сыворотке крови уровней эндотелиальных маркеров позволяет объективно оценить степень повреждения эндотелия и риск повышенного тромбообразования – по уровню фактора Виллебранда, а также риск смерти, повышенного тромбообразования, нарушение регуляции сосудистого тонуса по уровню гомоцистеина.

2. Пациентам, относящимся к группе повышенного риска, в частности больным с острым коронарным синдромом, ассоциированным с метаболическим синдромом, патогенетически безопасно и оправдано раннее подключение к стандартной терапии ОКС и АПФ или АРА. Начинать необходимо с дозы 5 мг эналаприла и 20 мг валсартана, постепенно достигая максимальной концентрации 40 мг/сутки и 160 мг/сутки соответственно, учитывая уровень артериального давления. Применение валсартана в составе комбинированной терапии с первых часов госпитализации способствует не только хорошему гипотензивному эффекту, но и оказывает положительное влияние на функцию эндотелия, снижая уровень гомоцистеина и фактора Виллебранда.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Применение эналаприла и валсартана у больных острым коронарным синдромом, ассоциированным с метаболическим синдромом / Е.В.Давыдова, Т.П.Плинер, А.Н.Андреев, Е.В.Новогрудская, М.С.Ибрагимов // Уральский медицинский журнал.-2008.-№2(42).- С.100-103.

2. Некоторые особенности лечения острого коронарного синдрома / Т.П.Плинер, Е.В.Давыдова, А.Н.Андреев, Л.П.Ходыкина, М.С.Ибрагимов // Госпитальный вестник.-2000.-№3-4.- С.53-56.
3. Давыдова Е.В. Современный подход к лечению дисфункции эндотелия у больных с острым коронарным синдромом, ассоциированным с метаболическим синдромом / Е.В.Давыдова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы 63-й всероссийской науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с международным участием.-Екатеринбург,-2008.- С.58-60.
4. Блокада ренин-ангиотензиновой системы как путь улучшения состояния эндотелия у больных с острым коронарным синдромом, ассоциированным с метаболическим синдромом / Е.В.Давыдова, Т.П.Плинер, А.Н.Андреев, Л.П.Ходыкина, М.С.Ибрагимов // Госпитальный вестник.-2000.-№1-2.- С.3-6.
5. Особенности лечения острого коронарного синдрома, фокус на эндотелиальную дисфункцию / Е.В.Давыдова, Т.П.Плинер, А.Н.Андреев, Л.П.Ходыкина, М.С.Ибрагимов // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования: сб. науч. статей / Под ред. А.Н.Андреева.-Екатеринбург: изд-во ГОУ ВПО УГМА Росздрава.-2008.- С.49-54.
6. Некоторые особенности клинико-anamnestических и лабораторных параметров с острым коронарным синдромом в зависимости от эволюции заболевания в нестабильную стенокардию или острый инфаркт миокарда / Т.П.Плинер, Е.В.Давыдова А.Н.Андреев, Л.П.Ходыкина, М.С.Ибрагимов // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования: сб. науч. Статей / Под ред. А.Н.Андреева.-Екатеринбург: изд-во ГОУ ВПО УГМА Росздрава.-2008.- С.144-152.
7. Пути повышения эффективности терапии острого коронарного синдрома / Е.В.Давыдова, Т.П.Плинер, А.Н.Андреев, Л.П.Ходыкина, М.С.Ибрагимов // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и об-

разования: сб. науч. Статей / Под ред. А.Н.Андреева.-Екатеринбург:  
изд-во ГОУ ВПО УГМА Росздрава.-2008.- С.42-49.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРА- антагонисты рецепторов к ангиотензину II

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

Гц – гомоцистеин

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МС – метаболический синдром

Me - медиана

ОХС – общий холестерин

ОКС – острый коронарный синдром

ОКС СПST – острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST

ОКС БПST – острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST

СНС – симпатическая нервная система

фВ – фактор Виллебранда

$\chi^2$  – хи-квадрат

**ДАВЫДОВА  
ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ  
ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА,  
АССОЦИИРОВАННОГО С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.00.06 – кардиология

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии  
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 18.04.2008 г.



