

# Кардиальный синдром Х

микровазкулярная стенокардия

small vessel disease, Gorlin-Licoff syndrome,

дистальный тип поражения коронарного русла

(Диагностика. Тактика ведения)



Цапаева Н. Л.

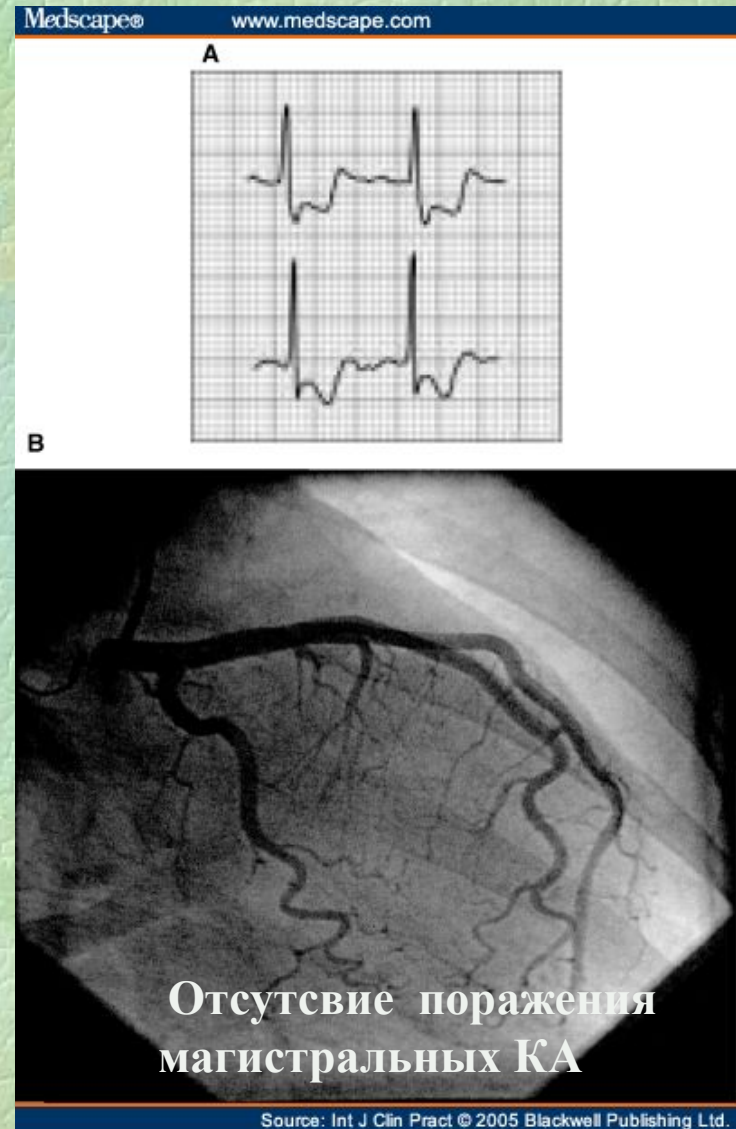


Несмотря на интенсивные исследования в последние 35 лет относительно патогенеза коронарного синдрома X, многие важные вопросы остаются без ответа:

- 1) имеют ли боли в грудной клетке кардиальное происхождение;
- 2) вызывает ли боль миокардиальную ишемию;
- 3) вовлекаются ли другие механизмы (помимо ишемии) в происхождение боли;
- 4) какова роль миокардиальной дисфункции и снижения болевого порога в отдаленном прогнозе заболевания?

**Стенокардия +**

**Депрессия  $ST \geq 1,5$  длительностью более 1 минуты, установленной при 48-часовом мониторинге ЭКГ).**





- **Этиология синдрома X остается до конца невыясненной.**
- **Установлены лишь некоторые патофизиологические механизмы, приводящие к развитию типичных клинико-инструментальных проявлений заболевания:**

- ✓ **увеличенная симпатическая активация,**
- ✓ **дисфункция эндотелия,**
- ✓ **структурные изменения на уровне микроциркуляции,**
- ✓ **изменения метаболизма (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперкалиемия, "окислительный стресс" и др),**
- ✓ **повышенная чувствительность к внутрисердечной боли,**
- ✓ **хроническое воспаление,**
- ✓ **повышенная жесткость артерий и др.**



## **Существует ряд гипотез, которые определяют патогенез синдрома X:**

**Согласно первой, болезнь обусловлена ишемией миокарда вследствие функциональных или анатомических нарушений микроциркуляции в интрамуральных преартериолах и артериолах, т.е. в сосудах, которые не могут быть визуализированы при коронароангиографии (эмбриогенез).**

**Вторая гипотеза предполагает наличие метаболических нарушений, приводящих к нарушению синтеза энергетических субстратов в сердечной мышце.**

**Третья гипотеза предполагает, что синдром X возникает при повышении чувствительности к болевым стимулам (снижение болевого порога на уровне таламуса) от различных органов, включая сердце.**



# **Диагностические критерии кардиального синдрома X :**

- типичная (атипичная) боль в грудной клетке
- депрессия сегмента ST при физической нагрузке (в том числе на тредмиле и велоэргометре);
- преходящая ишемическая депрессия сегмента ST  $\geq 1,5$  мм более 1 минуты при 48-часовом мониторинге ЭКГ;
- положительная дипиридамоловая проба;
- положительная эргометриновая (эрготавиновая) проба, сопровождающаяся снижением сердечного выброса;
- отсутствие атеросклероза коронарных артерий при КГ
- повышенное содержание лактата в период ишемии при анализе крови из зоны коронарного синуса;
- ишемические нарушения при нагрузочной сцинтиграфии миокарда с  $^{201}\text{Tl}$ .



# При диагностике кардиального синдрома X должны быть исключены:

- пациенты со спазмом коронарных артерий (вазоспастическая стенокардия),
- пациенты, у которых объективными методами определены внесердечные причины болей в грудной клетке:
  - мышечно-костные** (остеохондроз шейного отдела позвоночника и др.);
  - нервно-психические** (тревожно–депрессивный синдром и др.);
  - желудочно-кишечные** (спазм пищевода, желудочно–пищеводный рефлюкс, язва желудка или двенадцатиперстной кишки, холецистит, панкреатит и др.);
  - легочные** (пневмония, туберкулезный процесс в легких, плевральные наложения и др.);
  - латентно протекающие инфекции** (сифилис, ревматологические заболевания).



**Большинство экспертов считают , что при диагностике кардиального синдрома X должны быть исключены пациенты :**

- с мышечными мостиками,
- артериальной гипертензией и гипертрофией ЛЖ,
- легочной гипертензией,
- клапанными пороками сердца,

**так как в этих случаях предполагается, что причины для появления стенокардии известны.**



## **Исследуются различные механизмы формирования ИБС:**

На клеточном и молекулярном уровне оценивается состояние эндотелиальных клеток, их метаболизм, роль рецепторного аппарата

Различные взаимодействия между болевым порогом и микроваскулярной дисфункцией могут объяснить гетерогенность патогенеза кардиального синдрома X.

Как болевой порог, так и микроваскулярная дисфункция имеют градации по тяжести и модулируются различными факторами:

- ✓ дисфункция эндотелия,
- ✓ воспаление,
- ✓ автономные нервные влияния
- ✓ психологические механизмы.



**Дисфункция эндотелия (ДЭ) при кардиальном синдроме X является самой важной и МНОГОФАКТОРНОЙ, т.к. связана с основными факторами риска - курением, ожирением, гиперхолестеринемией, воспалением.**

**Эндотелиальная дисфункция является самым ранним звеном в развитии атеросклероза:**

- ✓ **определяется уже в период, предшествующий формированию атеросклеротической бляшки, до клинических проявлений болезни,**
- ✓ **повреждение эндотелия, вызывая дисбаланс в синтезе вазоконстрикторных и вазорелаксирующих веществ, ведет к тромбообразованию, адгезии лейкоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток в артериальной стенке.**



# Установленные причины ДЭ при кардиальном синдроме X

**Снижение выработки мозгового натрийуретического пептида (brain-BNP) - биологически активного вещества, которое продуцируется миокардом и оказывает местное вазодилатирующее действие**

Снижение продукции адреномедуллина - вазоактивного пептида, вырабатываемого клетками мозгового слоя надпочечников и эндотелиоцитами, который снижает активность пролиферации гладких миоцитов и препятствует развитию гипертрофии сосудистой стенки.

**Чрезмерное образование эндотелина - непростаноидной субстанции, которая продуцируется эндотелиоцитами способствует пролиферации гладких миоцитов сосудов и повышению концентрации внутриклеточного кальция.**

Тканевая инсулинорезистентность, приводящая к нарушению утилизации глюкозы миокардом и расстройствам деятельности эндотелия эпикардиальных сосудов .

**Снижение у большинства больных с КСХ порога восприятия боли из-за нарушенного автономного контроля со стороны вегетативной нервной системы, такие пациенты более чувствительны к ноцицептивным стимулам.**

Нарушение метаболизма аденозина. Когда это вещество накапливается в избытке, оно может вызывать ишемическое смещение ST и повышенную чувствительность к болевым стимулам. **В пользу этого говорит положительный эффект на терапию аминифиллином.**



**Таблица 1. Рекомендации по обследованию больных с классической триадой синдрома X**

**Класс I**

Эхокардиография в покое у больных стенокардией с нормальными или неокклюзированными коронарными артериями с целью выявления гипертрофии желудочков и/или диастолической дисфункции (уровень доказательств C).

**Класс II b**

Интракоронарная ангиография с провокационной ацетилхолиновой пробой, при нормальных коронарных артериях для оценки эндотелийзависимого коронарного резерва и исключения вазоспазма (уровень доказательств C).

**Класс II b**

Интракоронарная эхокардиография, изменение коронарного резерва или фракционного коронарного резерва для исключения скрытой обструкции, если ангиографические данные демонстрируют наличие необструктивных изменений, а не полностью нормальных коронарных артерий, и стресс-визуализирующие тесты идентифицируют распространенные очаги ишемии (уровень доказательств C).



## Клиническая диагностика

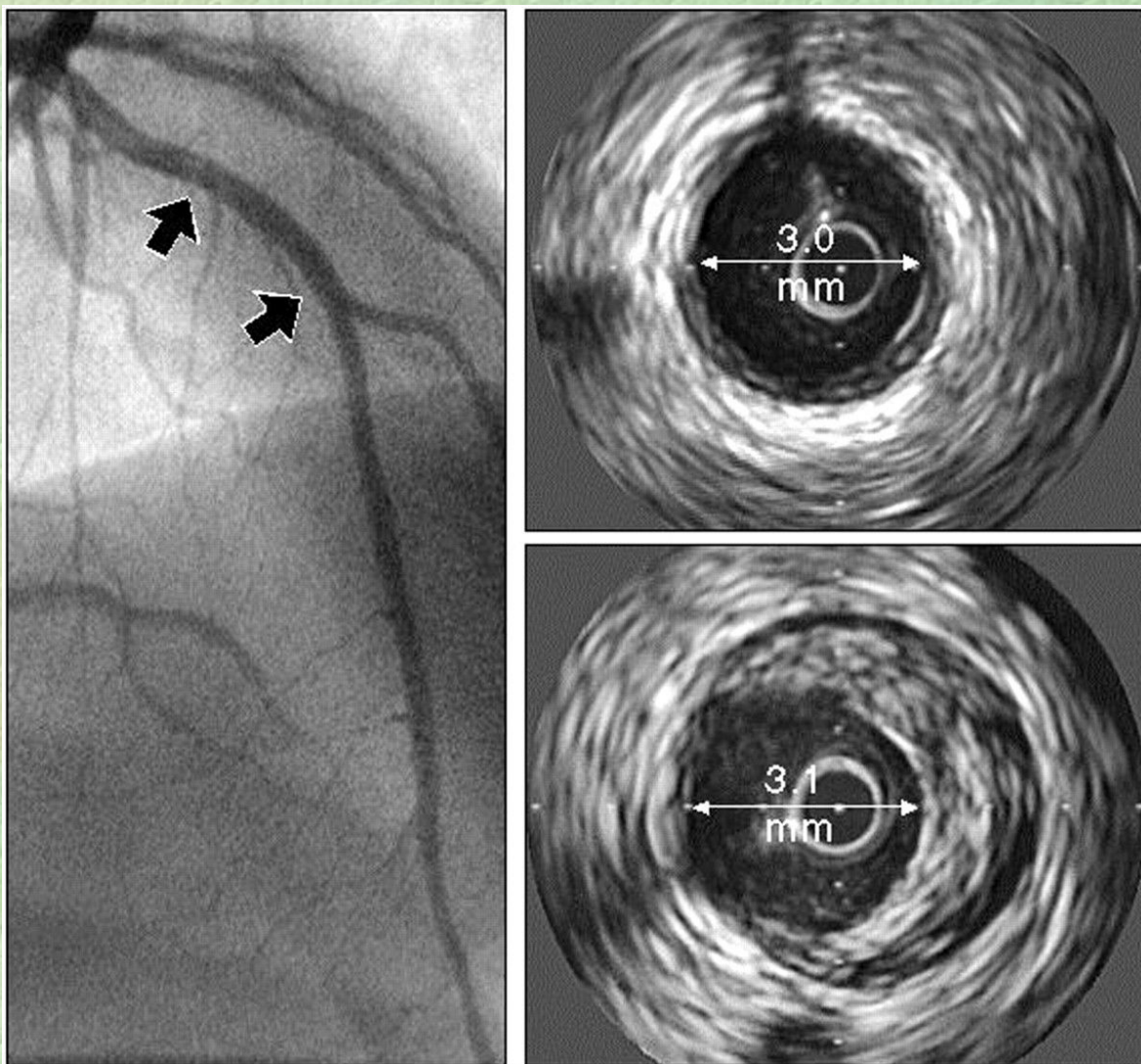
Менее чем у 50% больных с кардиальным синдромом X наблюдается типичная стенокардия напряжения, у большей части – болевой синдром в груди атипичен. Несмотря на атипичность, боли при этом синдроме бывают весьма интенсивными и могут существенно нарушать не только качество жизни, но и трудоспособность. У многих больных с кардиальным синдромом X отмечаются: снижение внутреннего болевого порога, возникновение боли в груди во время внутривенного введения аденозина, склонность к спастическим реакциям гладких мышц внутренних органов. Сопутствующие кардиальному синдрому X симптомы напоминают вегетососудистую дистонию. Нередко кардиальный синдром X обнаруживают у людей мнительных, с высоким уровнем тревожности, на фоне депрессивных и фобических расстройств. Подозрение на эти состояния требует консультации у психиатра.



**Таблица 2. Характерные признаки и план обследования больных с кардиальным синдромом X (микроваскулярной стенокардией)**

Характер боли в грудной клетке	Чаще типичные приступы стенокардии напряжения и психоэмоциональных напряжений, иногда боли в покое. Реже – атипичный болевой синдром. Недостаточный эффект нитроглицерина и органических нитратов
Проба с физической нагрузкой	Чаще всего положительный результат пробы с физической нагрузкой (депрессия сегмента ST на 1 мм и более)
Сцинтиграфия миокарда с таллием-201	Преходящие дефекты перфузии при пробе с дипиридамолом или с физической нагрузкой
Коронарография и вентрикулография	Ангиографически неизмененные субэпикардальные коронарные артерии при отсутствии коронароспазма, мышечных мостиков. Нормальная вентрикулография
Факторы риска	Основные факторы риска: семейный анамнез по ИБС, курение, повышение уровня холестерина ЛПНП и ТГ, снижение уровня холестерина ЛПВП, повышение индекса массы тела, менопауза, повышение уровня С-реактивного белка
Исключение коронарного спазма	Провокационные пробы с эргометрином или ацетилхолином во время проведения коронарографии
Внутрисосудистый коронарный ультразвук	Возможно обнаружение начальных признаков атеросклероза коронарных артерий, атеросклеротических бляшек, невидимых при коронарографии
Холтеровское мониторирование ЭКГ	Возможно выявление эпизодов депрессии сегмента ST (при этом следует смотреть ЧСС при ишемических изменениях ЭКГ и во время болей)
Стресс ЭхоКГ с добутамином	Чаще отмечается отсутствие региональных нарушений движения стенки левого желудочка, несмотря на появление депрессии сегмента ST и /или боли
Оценка эндотелий–зависимой вазодилатации плечевой артерии	При оценке функционального состояния эндотелия с применением ультразвука высокого разрешения отмечается снижение вазодилататорного резерва (проба на реактивную гиперемию и с нитроглицерином)
Исключение других причин болей в области сердца:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Сердечно–легочных (пролапс митрального клапана, аортальный стеноз, гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, легочная гипертензия и др.). Проведение рентгенографии, ЭхоКГ, биопсии миокарда.</li> <li>2. Желудочно–кишечных (желудочно–пищеводный рефлюкс, спазм пищевода, язва желудка или двенадцатиперстной кишки и др.). R–графия, пищеводная манометрия, pH–метрия. Регистрация ЭКГ при болях.</li> <li>3. Мышечно–костных (остеоартроз шейного отдела позвоночника и др.). R– графия, компьютерная и МР– томография позвоночника.</li> <li>4. Нервно–психических (нейроциркуляторная дистония, синдром гипервентиляции, тревожно–депрессивный синдром и др.). Оценка состояния вегетативной нервной системы, особенностей личности, психического состояния специалистом невропатологом и психиатром.</li> </ol>





**Коронарограмма и ВСУЗИ коронарной артерии у пациента с коронарным синдромом X**



**ОЭКТ с  $^{99}\text{Tc}$  МИБИ: появление на нагрузку нераспространенной ишемии верхушечно – боковой локализации у пациента с неизменными коронарными артериями (микроциркуляторная стенокардия)**

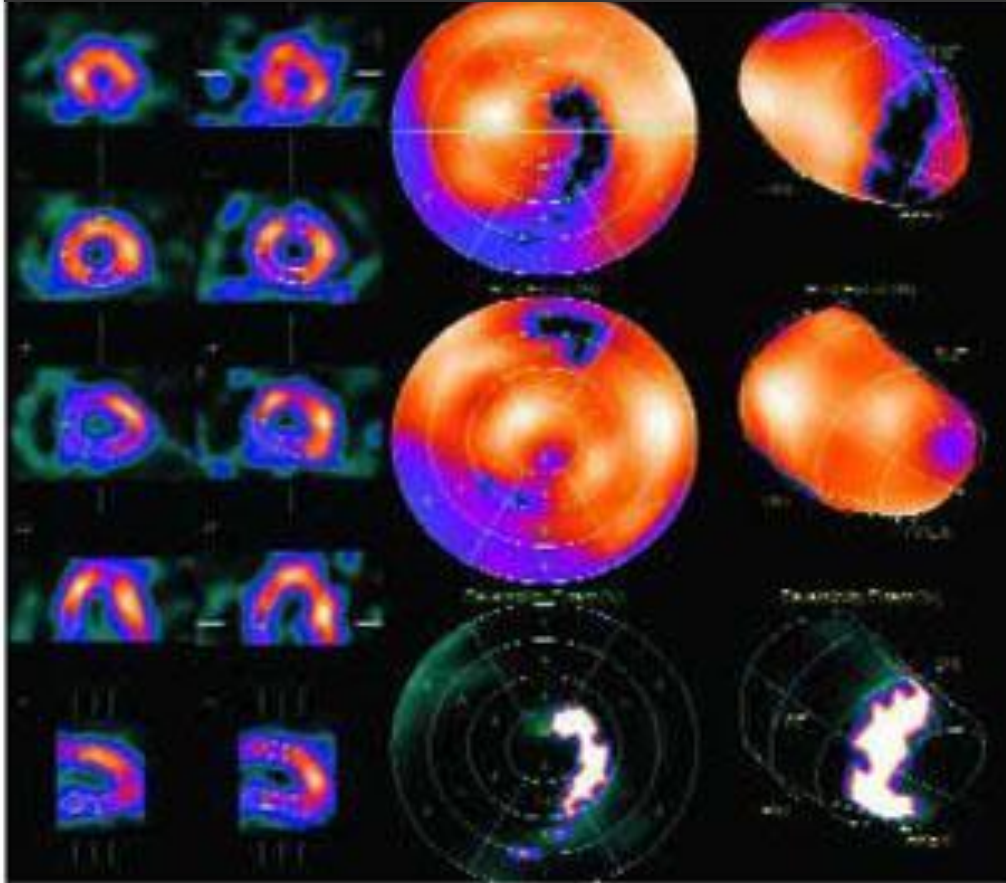




Таблица 3. Рекомендации по антиангинальной фармакотерапии у больных с синдромом X	
Класс I	(1). Лечение нитратами, б-блокаторами и антагонистами кальция по отдельности или в комбинации друг с другом ( <i>уровень доказанности B</i> ) (2). Статины у больных с гиперлипидемией ( <i>уровень доказанности B</i> ) (3). Ингибиторы АПФ у больных с артериальной гипертонией ( <i>уровень доказанности C</i> )
Класс IIa	(1). Лечение в сочетании с другими антиангинальными средствами, включая никорандил и препараты метаболического действия ( <i>уровень доказанности C</i> )
Класс IIb	(1). Аминофиллин при сохранении боли, несмотря на выполнение рекомендаций I класса ( <i>уровень доказанности C</i> ) (2). Имипрамин при сохранении боли, несмотря на выполнение рекомендаций I класса ( <i>уровень доказанности C</i> )
Примечание: классы рекомендаций и уровни доказанности см. в приложении к таблице 1	

**Метформин**  
**Аллопуринол**  
**Триметазидин**  
**Ивабрадин**  
**Никорандил**





**Прогноз при синдроме X в целом благоприятный и риск летальности, несмотря на яркую клиническую симптоматику, крайне низок.**

**Однако при благоприятном общем прогнозе для больных с КСХ характерно низкое качество жизни, что обусловлено ограничением физической активности и выраженным болевым синдромом.**

**Отмечена тенденция к трансформации заболевания в дилатационную кардиомиопатию (особенно при наличии блокады левой ножки пучка Гиса по ЭКГ), в типичную ИБС.**

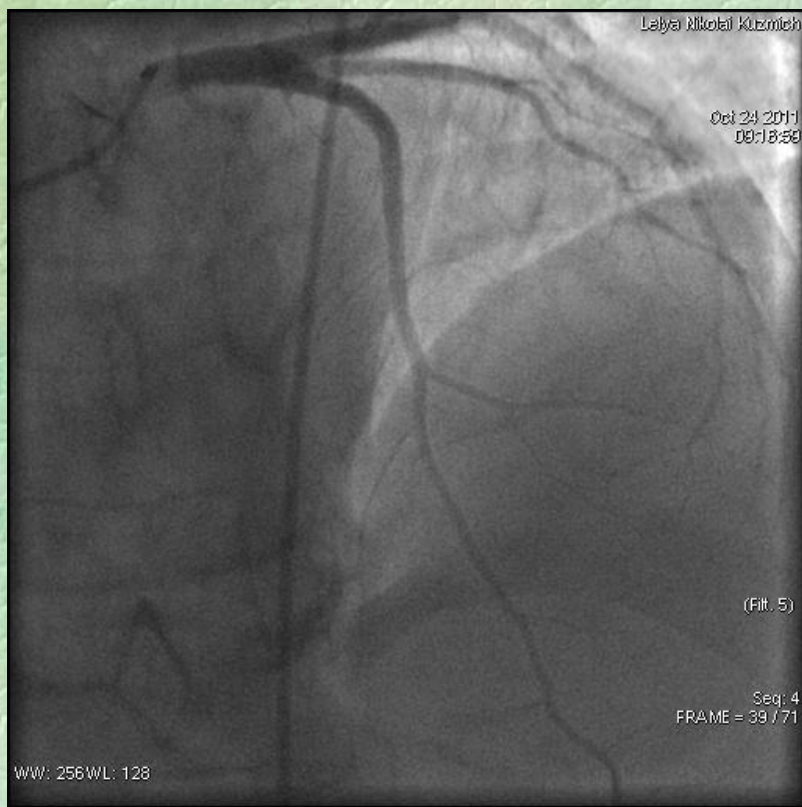
**Наиболее неблагоприятный прогноз у пациентов с неизмененными магистральными коронарными артериями отмечается при наличии:**

- ✓ несостоятельности дистального кровотока,**
- ✓ выраженной эндотелиальной дисфункции,**
- ✓ сочетающейся с высоким уровнем С-реактивного белка, интерлейкина 6 и ФНО – маркеров воспаления и повреждения**
- ✓ системными нарушениями микроциркуляции и гемореологии**



# Коронаграммы

**Дистальный тип поражения КР**



**Нормальная КТ**

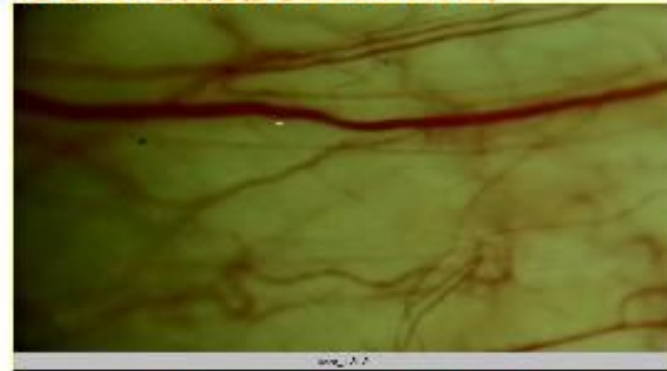




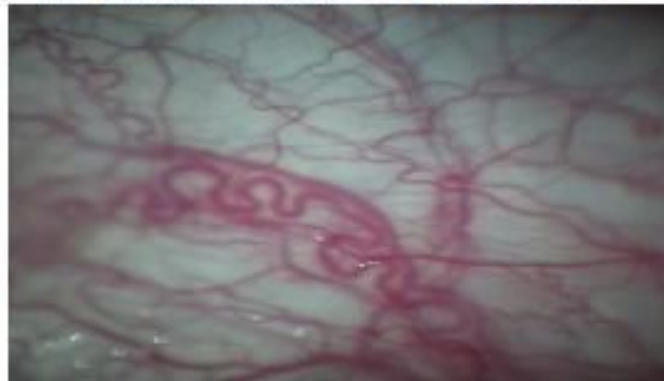
Примеры изображений бульбарной конъюнктивы (БК) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, стабильной стенокардией 2-3 ФК и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и практически здоровых лиц



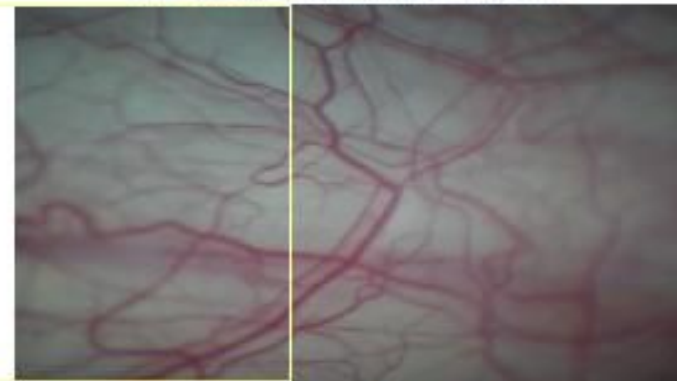
Изображение БК пациента с СС 2 ФК и СД2 типа



Изображение БК пациента с СД 2 типа



Изображение БК пациента с АГ 2 ст.



Изображение БК практически здорового человека





**Изображение БК у пациента с дистальным поражением КР**





**Изображение БК у пациента с дистальным поражением КР**



# Течение и исход ИБС в зависимости от анатомо-функционального состояния дистального отдела коронарного русла (10 летнее наблюдение)

<i>Группы больных</i>	<i>ИМ</i>	<i>летальность</i>			<i>АКШ</i>
		<i>от ИБС</i>	<i>внезапная смерть</i>	<i>не связанная с ИБС</i>	
<i>коллатерали (-) n=74</i>	<b>54,0%</b>	<b>29,7%</b>	<b>5,4%</b>	<b>5,4%</b>	<b>10,8%</b>
<i>коллатерали (+) n=44</i>	<b>27,2%</b>	<b>9,0%</b>	<b>4,5%</b>	<b>4,5%</b>	<b>63,6%</b>



# Течение ИБС у больных с неэффективным дистальным кровотоком (10 летнее наблюдение)

<i>Группы больных</i>	<i>ИМ</i>	<i>летальность</i>			<i>АКШ</i>
		<i>от ИБС</i>	<i>внезапная смерть</i>	<i>не связанная с ИБС</i>	
<i>ЛКА + дистальная недостаточность</i>	<b>66,6%</b>	<b>44,4%</b>	-	<b>11,1%</b>	<b>11,1%</b>
<i>ПКА + дистальная недостаточность</i>	<b>58,3%</b>	<b>33,3%</b>	-	<b>8,3%</b>	<b>25%</b>
<i>Диффузное поражение</i>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	-	-	-
<i>Дистальное поражение</i>	<b>30,8%</b>	-	<b>15,4%</b>	-	-

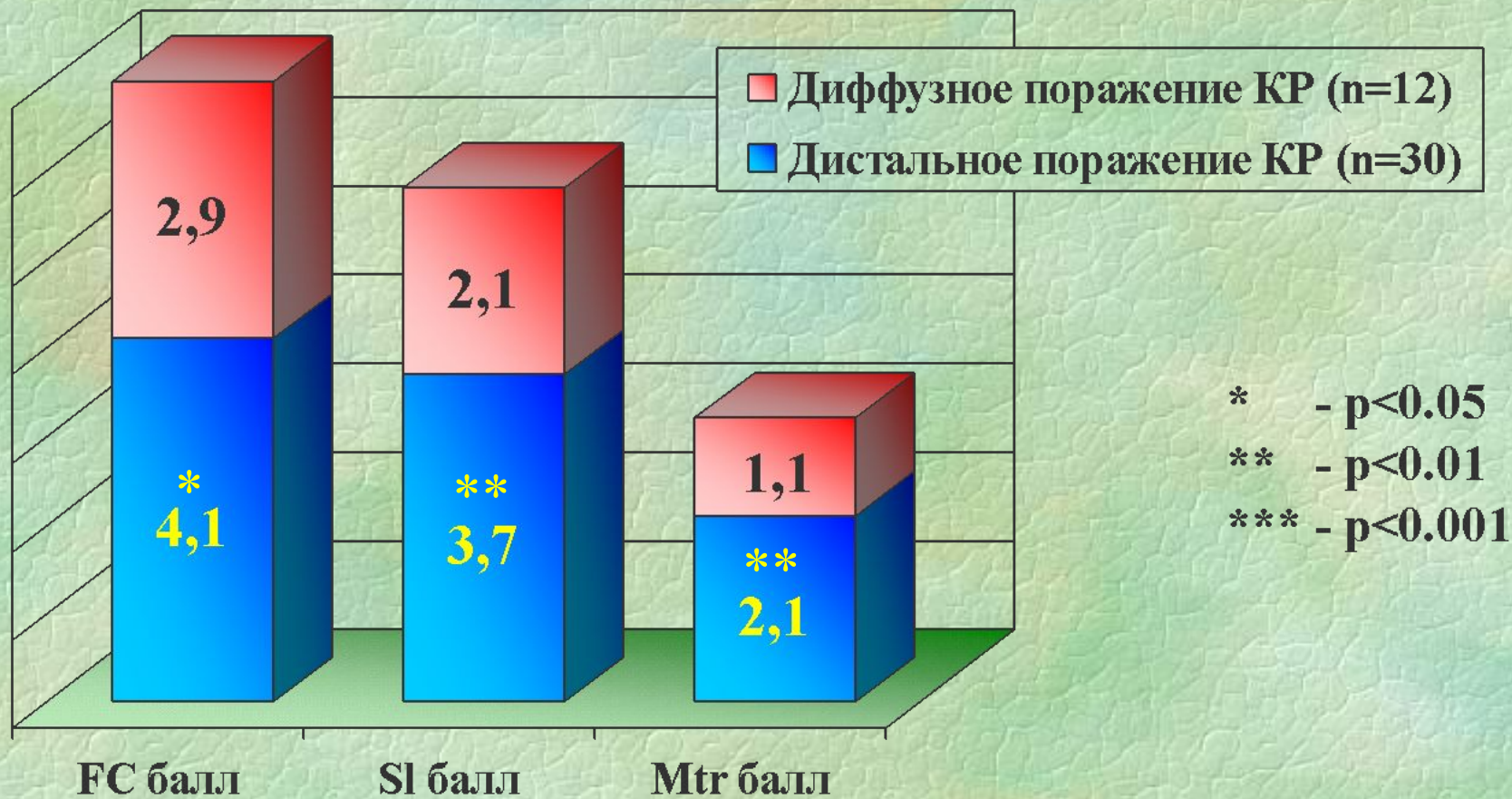


# Методы обследования и контроля:

- **Коронарография**
- **ОФП с ксантинол-никотинатом**
- **Компьютерная визуализирующая конъюнктивальная биомикроскопия** (по критериям Л.Т.Малой, N значения показателей 0-1 балл)
- **Исследование деформируемости эритроцитов** (по индексу ригидности ИРЭ, N значения 18-22 отн. ед.)
- **Исследование степени агрегации эритроцитов** (ISCH - стандартизованным методом по величине СОЭ<sub>2</sub>, N значения 10-15 мм/2 ч.)
- **Исследование функционального состояния нейтрофилов** (по содержанию свободного цитозольного  $[Ca^{2+}]_i$ , N значения 0,08 мкМ/л)
- **Исследование вязкости крови и плазмы** (N значения  $[B_{20}]_{кр.}$  - 5,5-7,7 мПа × с;  $[B_{100}]_{пл}$  - 1,2-1,6 мПа\*с)
- **Исследование состояния липидного обмена**
  
- **Клинический протокол**
- **Эхокардиография, суточное ЭКГ-мониторирование, велоэргометрия**
- **Неинвазивная оксиметрия** (методом полярографии)

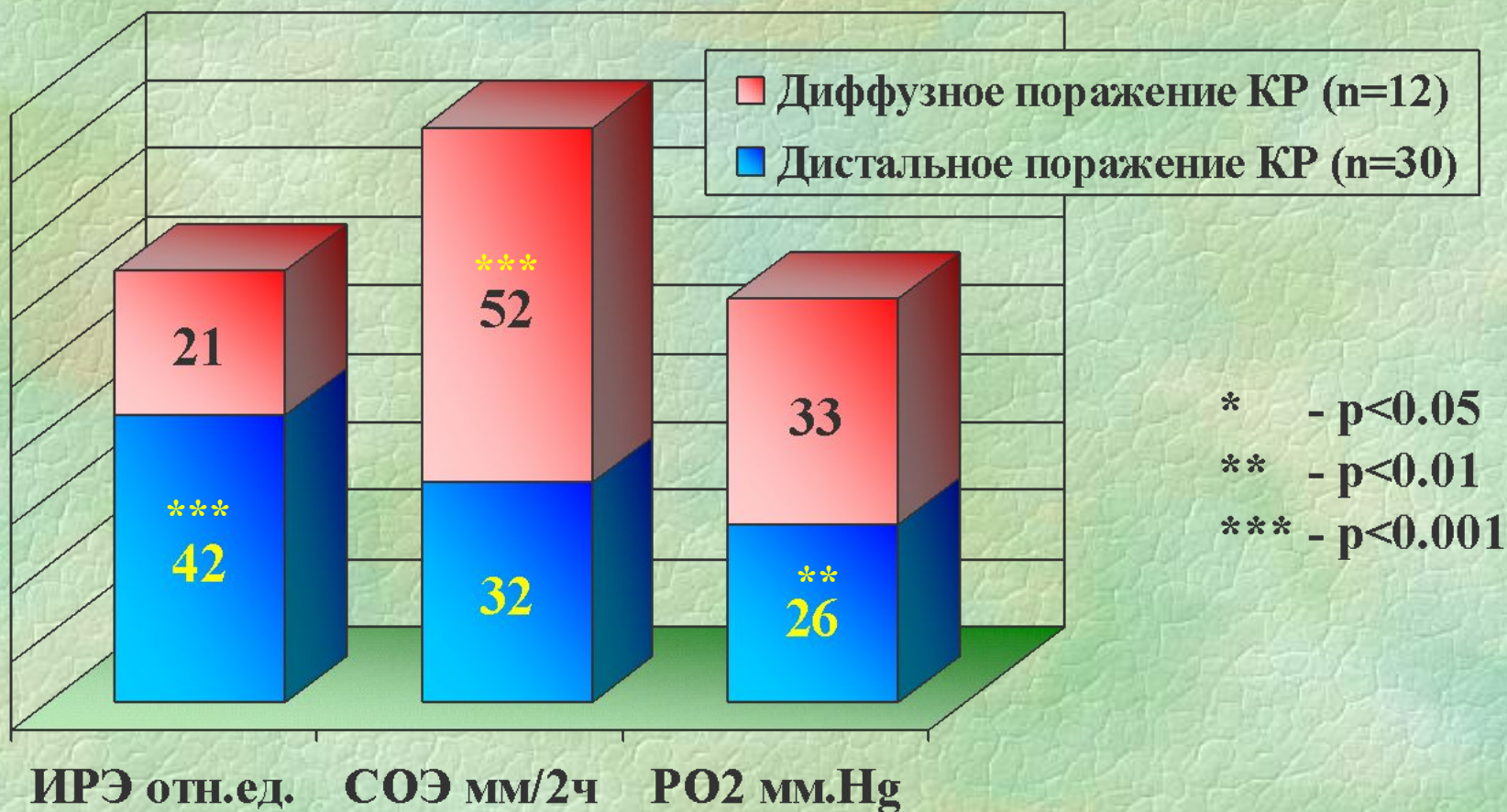


# Показатели микроциркуляции в зависимости от анатомо-функционального состояния коронарного русла



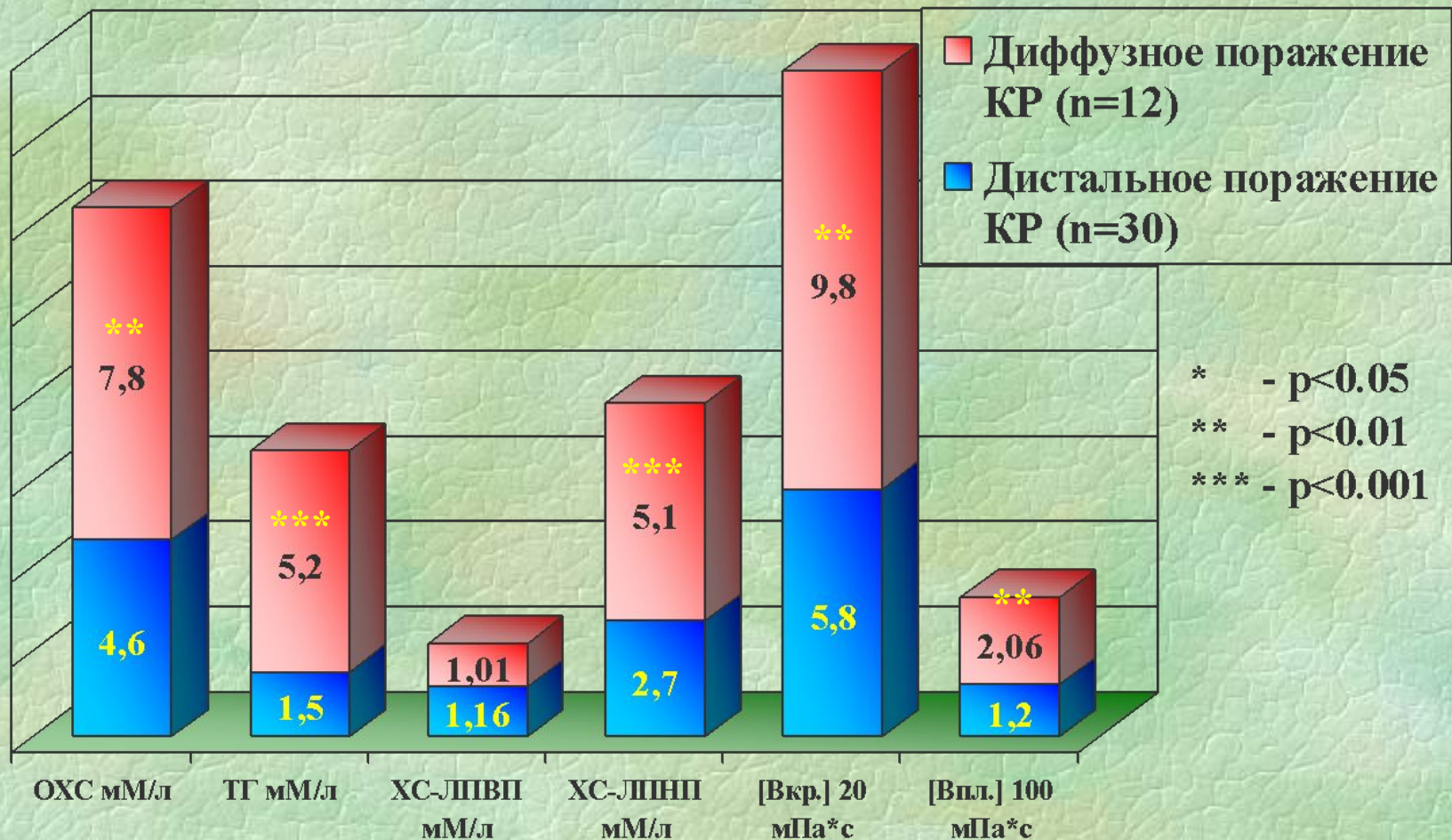


# Показатели гемореологии и напряжения кислорода в зависимости от анатомо-функционального состояния коронарного русла





# Показатели липидного обмена, вязкости крови и плазмы в зависимости от анатомо-функционального состояния коронарного русла





# **Симптомокомплекс** характерный для **больных ИБС с дистальной недостаточностью коронарного русла**

---

- *Атипичный болевой синдром;*
- *Молодой возраст;*
- *Отсутствие в анамнезе ИМ*
- *Эпизоды немой ишемии;*
- *Зоны гипокинеза в верхушечной области (по данным ЭхоКг);*
- *Значение  $\Delta iI < 0,36$  (по данным ОФПкс);*
- *Интактные или малоизменённые коронарные артерии, замедление прохождения контраста по КА, резко обеднённый сосудистый рисунок, склонность к вазоспазму (по данным коронарографии);*
- *Выраженные нарушения микроциркуляции:  
FC > 3 баллов, SL > 3 баллов, Mtr > 2 баллов (по данным КБМ);*
- *Снижение деформируемости эритроцитов: ИРЭ > 40 отн.Ед.;*
- *Значение  $[Ca^{2+}]_i$  в нейтрофилах > 0,2 мкМ/л.*



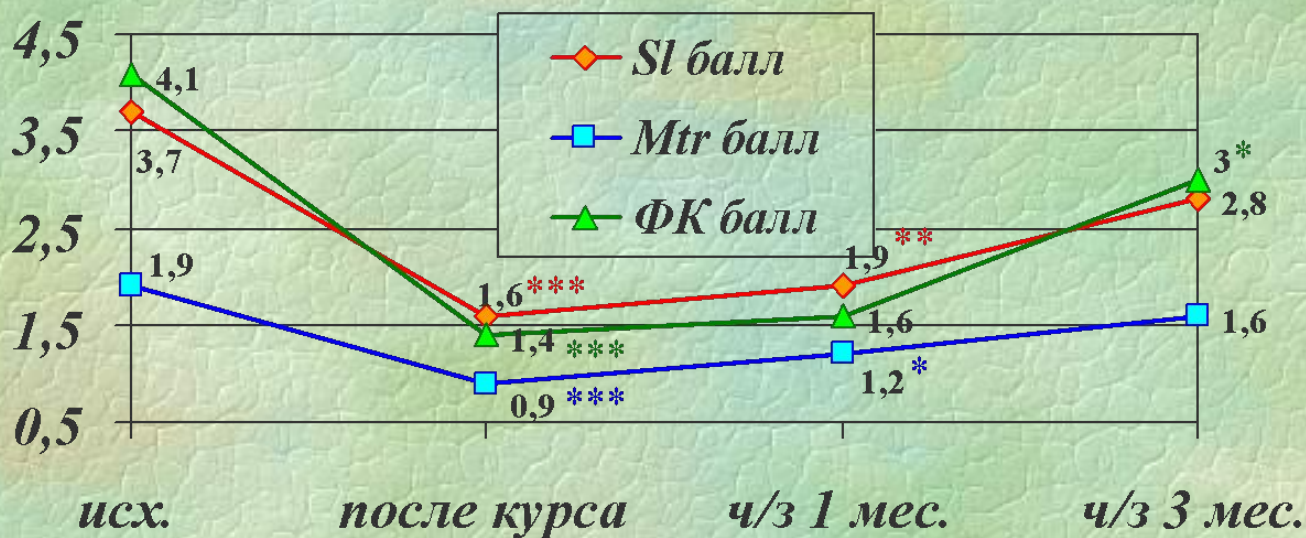
# **Симптомокомплекс** характерный для больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла

---

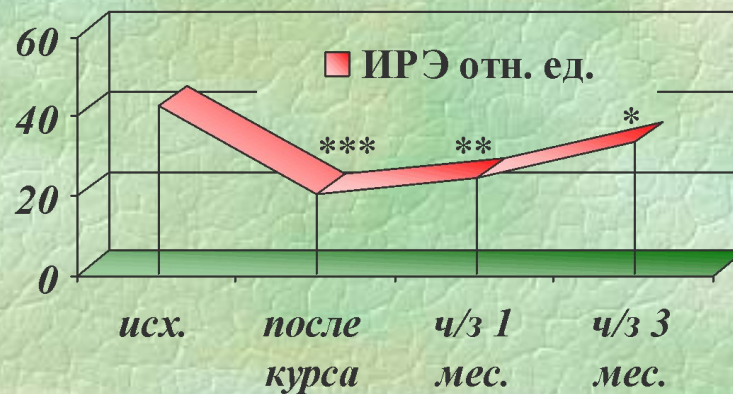
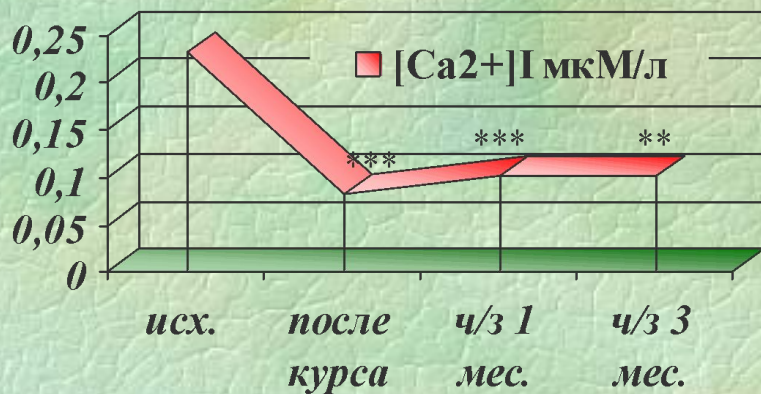
- *Высокий класс стенокардии;*
- *рефрактерность к антиангинальной терапии;*
- *инфаркт миокарда в анамнезе;*
- *зоны а- и гипокинеза, соответствующие локализации рубцовых изменений на ЭКГ, снижение ФВ (по данным ЭхоКГ);*
- *значение  $\Delta iI < 0,36$  (по данным ОФПкс);*
- *множественные стенозы и окклюзии на протяжении, распространяющиеся на дистальный отдел (по данным коронарографии);*
- *длительные эпизоды болевой и "немой" ишемии (по данным суточного мониторинга);*
- *гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия;*
- *$COЭ_2 > 50$  мм/2 часа;*
- *повышение вязкости крови  $[B_{20}]_{кр} > 8,5$  мПа\*с;*
- *повышение вязкости плазмы  $[B_{100}]_{пл} > 2,0$  мПа\*с;*



# Динамика показателей микроциркуляции и гемореологии при лечении пентоксифиллином



\* -  $p < 0.05$   
 \*\* -  $p < 0.01$   
 \*\*\* -  $p < 0.001$





# Схема лечения пентоксифиллином больных с дистальной недостаточностью коронарного русла

---

- **ОСНОВНОЙ КУРС:** 1200 мг препарата в течение месяца  
800 мг в течение 2-х месяцев
- **ПОВТОРНЫЙ КУРС:** 800 мг в течение 2-х мес. Через 2-3 мес.

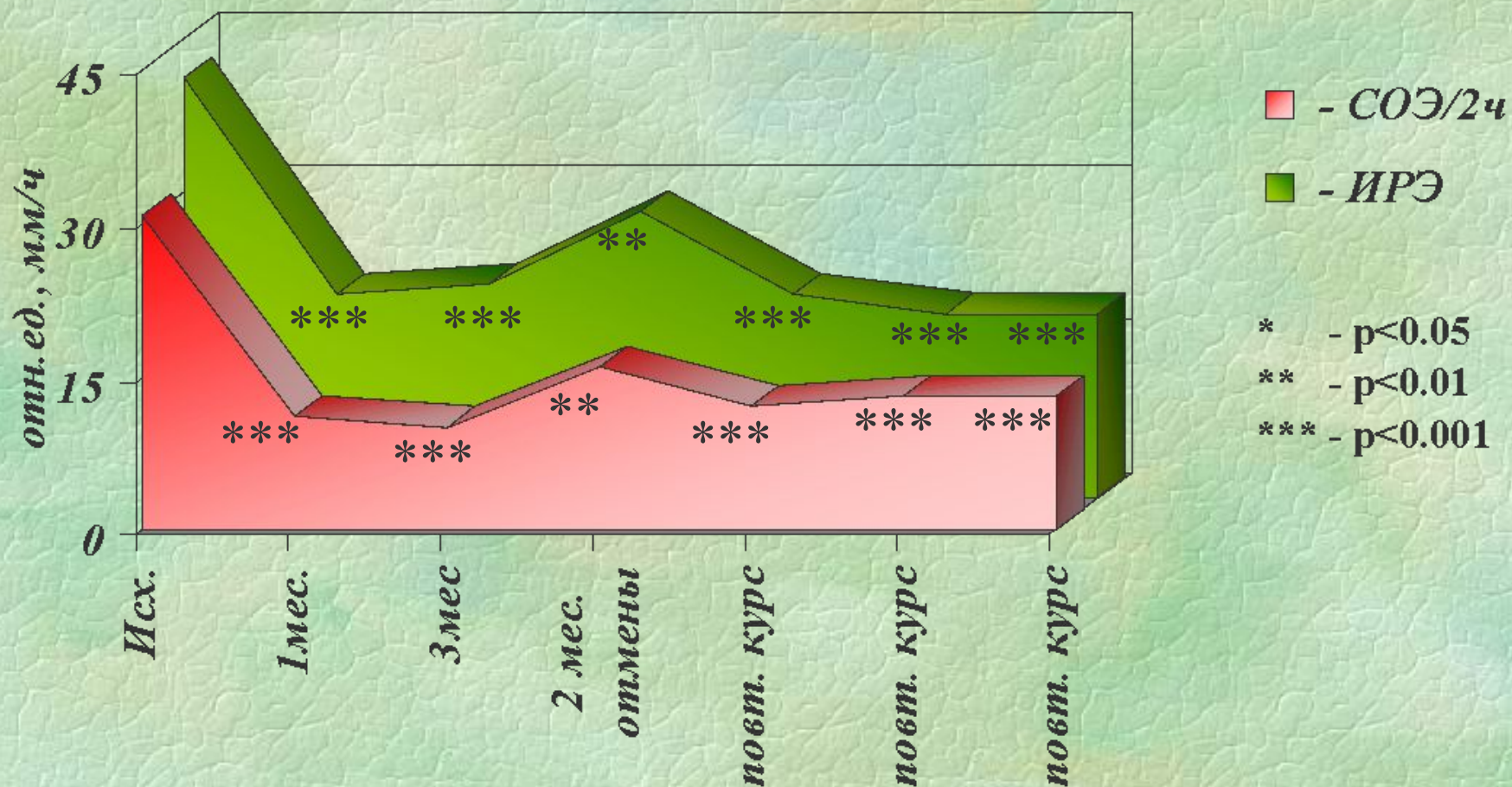
*Обязателен прием АСКОРУТИНА в дозе  
1 таблетка 2 раза в день*

*Критерии эффективности:*

- *Уменьшение эпизодов ишемии, исчезновение зон гипокинеза, снижение ИРЭ > 50%, увеличение FC > 50%; уменьшение SL и Mtr > 30%, нормализация концентрации  $[Ca^{2+}]_i$*

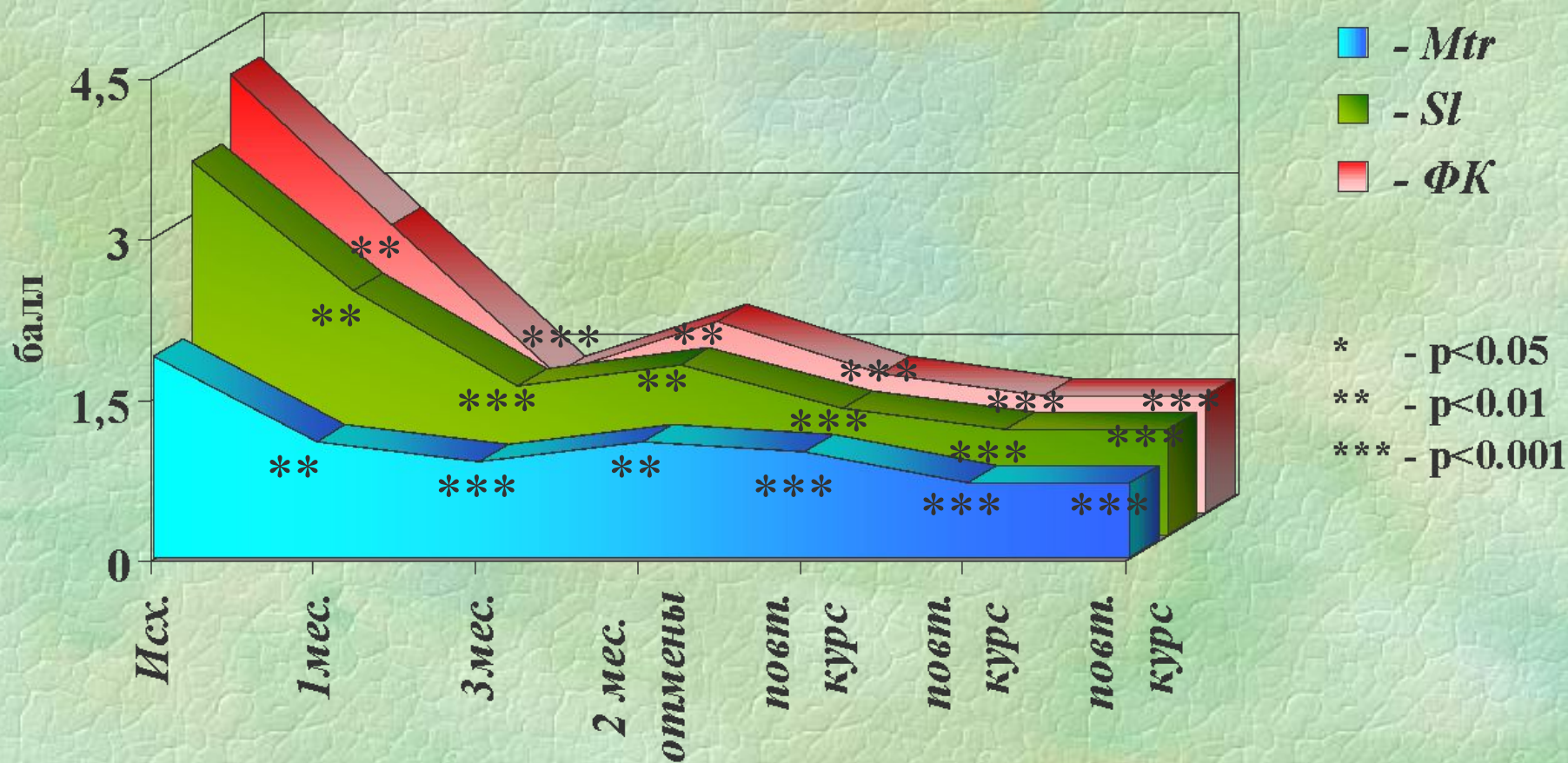


# Динамика показателей гемореологии при курсовом лечении пентоксифиллином



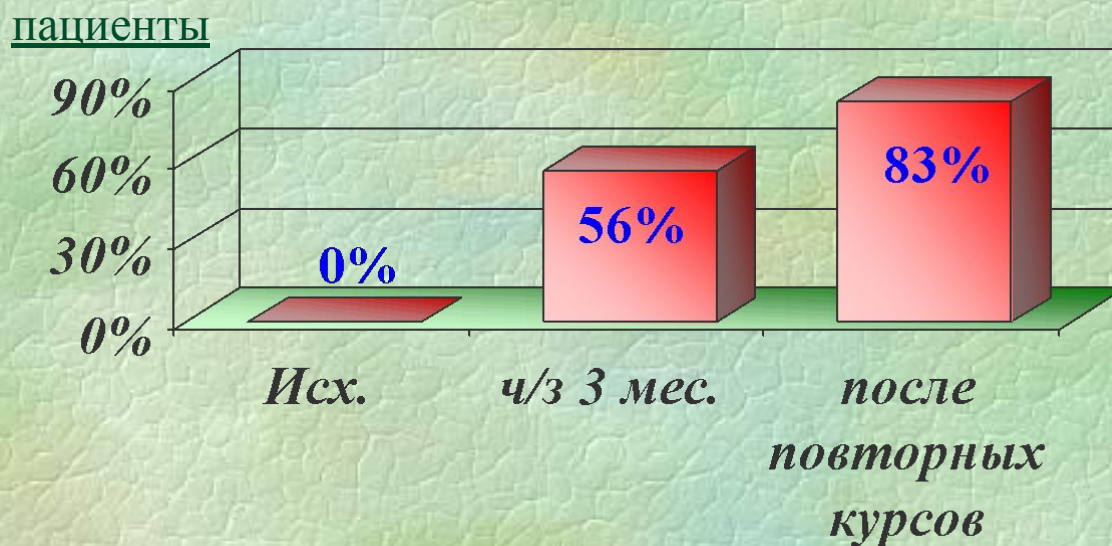


# Динамика показателей микроциркуляции при курсовом лечении пентоксифиллином



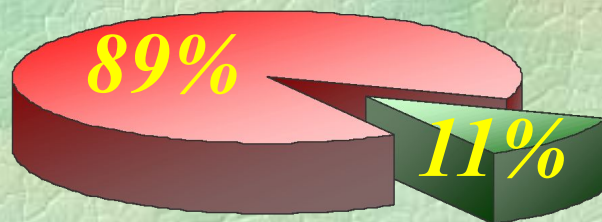


# Активизация дистального кровотока под действием пентоксифиллина (ОФПкс)

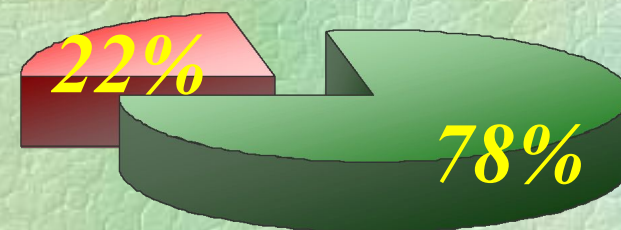


## Влияние пентоксифиллина на миокардиальную перфузию (Эхо КГ)

*До лечения пентоксифиллином*



*После курсового лечения пентоксифиллином*



 **Гипокинез "+"**     **Гипокинез "-"**



# Характеристики используемого режима ИК-лазерного воздействия

- **Плотность потока мощности** - 25-50 мВт/см<sup>2</sup>
- **Частота следования импульсов:**
  - для гиперкинетического типа 80 - 250 Гц
  - для гипокинетического типа 700 - 800 Гц
  - для нормокинетического типа 600 - 800 Гц
- **Частота модуляции** - в зависимости от преобладающего типа регуляции нервной системы
- **Время воздействия** - 3-5 минут



# Параметры энергетического облучения и дозы НИЛИ за один сеанс на одно поле для разных терапевтических эффектов

---

**Энергетическая облученность, мВт/см<sup>2</sup>**

0,5 - 1,0

1,0 - 5,0

3,0 - 10,0

**Стимуляция**

пролиферации  
клеток

метаболизма тканей  
и функции органов

микроциркуляции  
коллатерального  
кровотока

**АНАЛГЕЗИЯ**

**ДОЗА, Дж/см<sup>2</sup>**

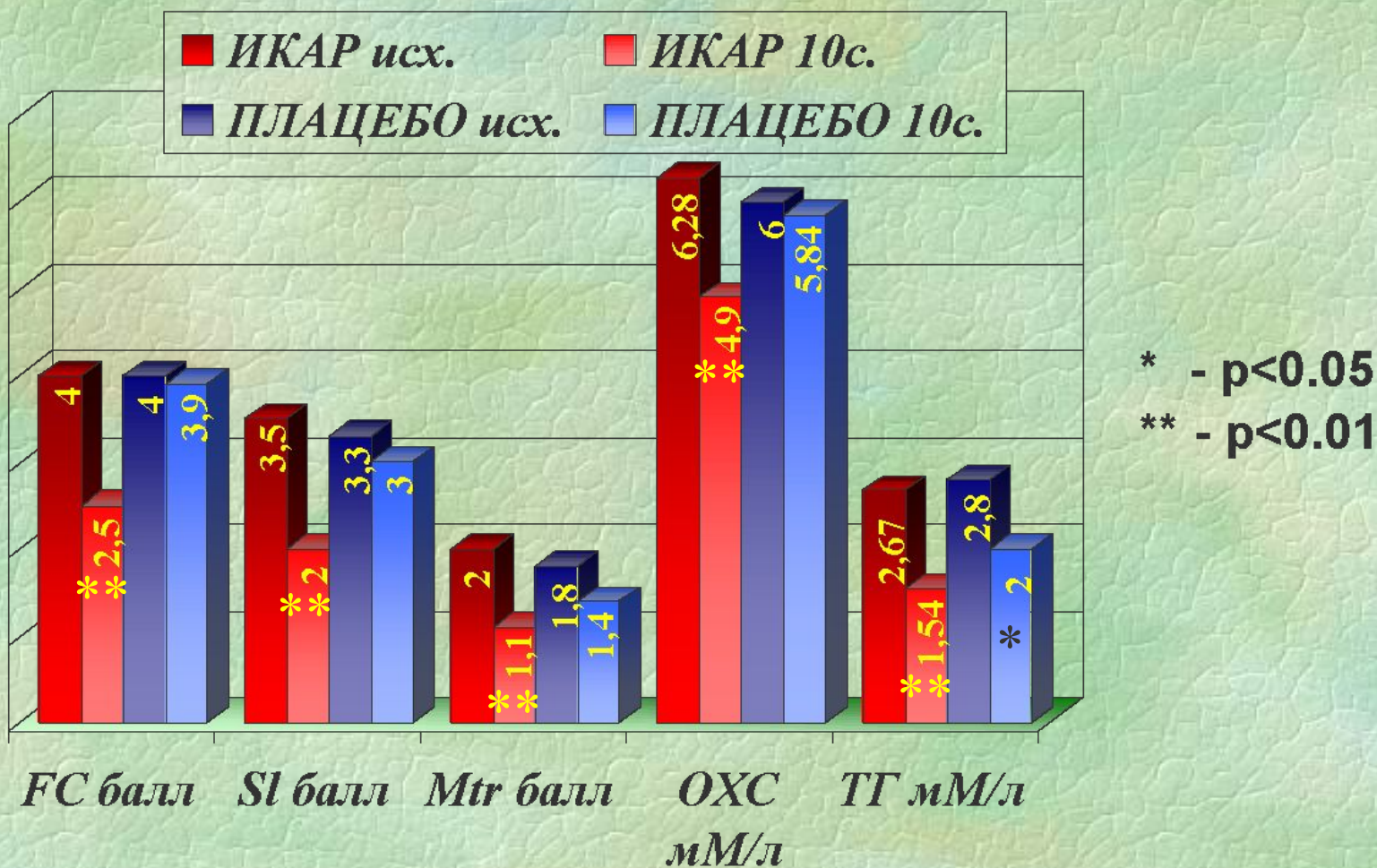
0,005 - 0,05

0,1 - 1,0

0,1 - 3,0

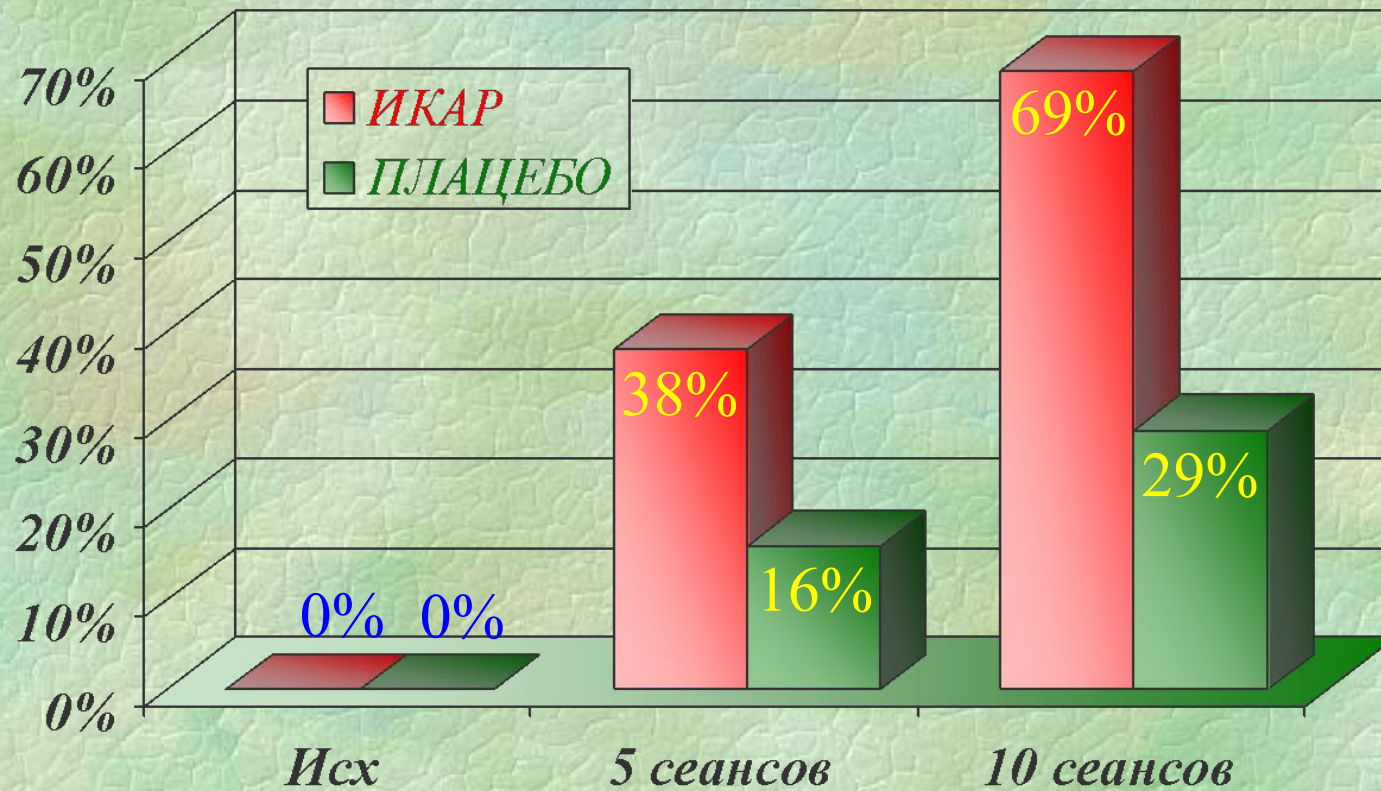


# Динамика показателей микроциркуляции и липидного обмена в процессе ИК-лазеротерапии



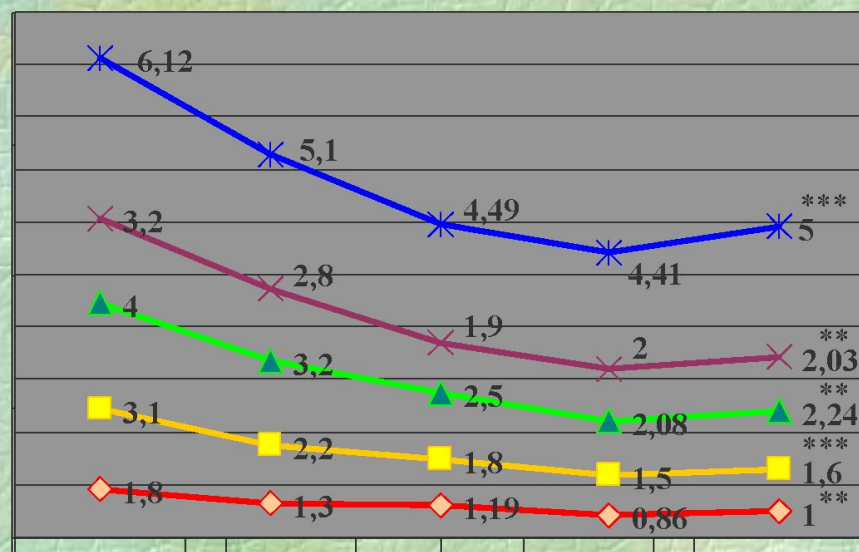
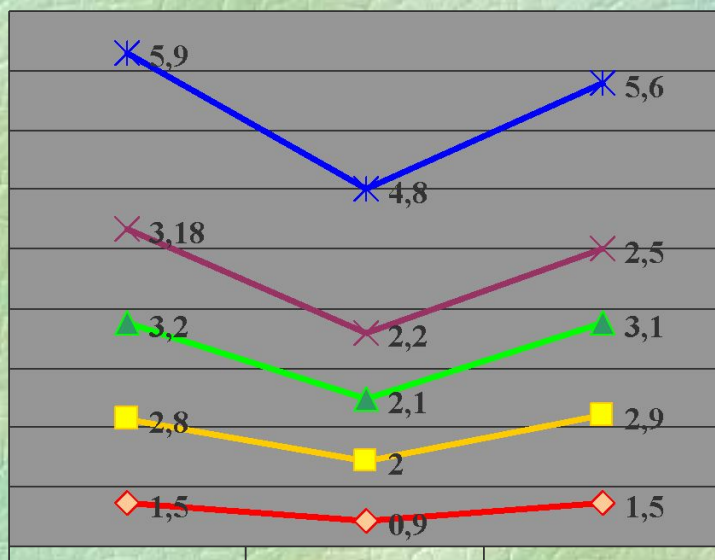


# Активизация коллатерального кровотока в процессе ИК-лазеротерапии





# Динамика показателей микроциркуляции и липидного обмена в зависимости от количества курсов ИК-лазеротерапии



исх.

1 курс

ч/з 6  
мес.

исх.

1 курс 2 курс

3 курс 6 мес.

◆ Mtr балл

■ SI балл

▲ FK балл

× TG мМ/л

✱ OXC мМ/л

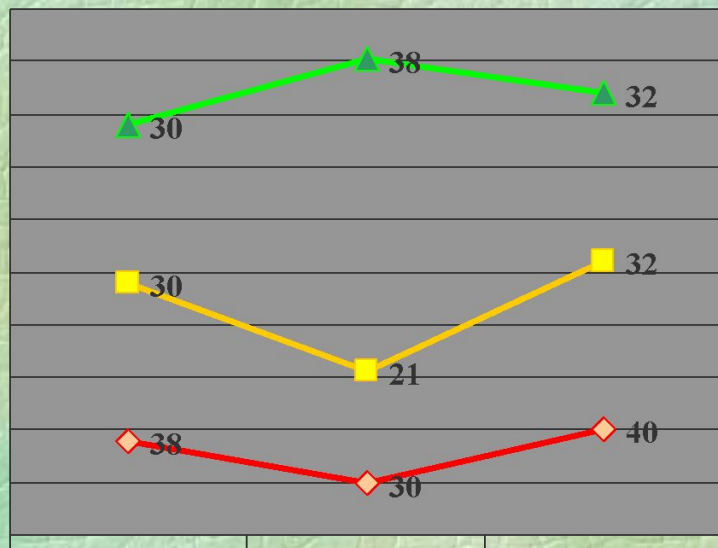
\* - p<0.05

\*\* - p<0.01

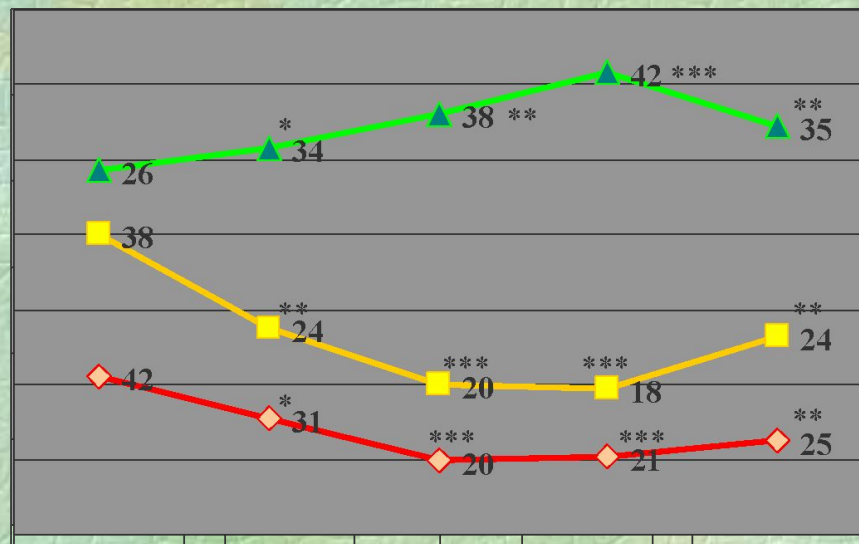
\*\*\* - p<0.001



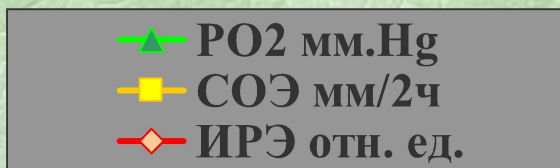
# Динамика показателей гемореологии и напряжения кислорода в зависимости от количества курсов ИК-лазеротерапии



исх.      1 курс      ч/з 6 мес.



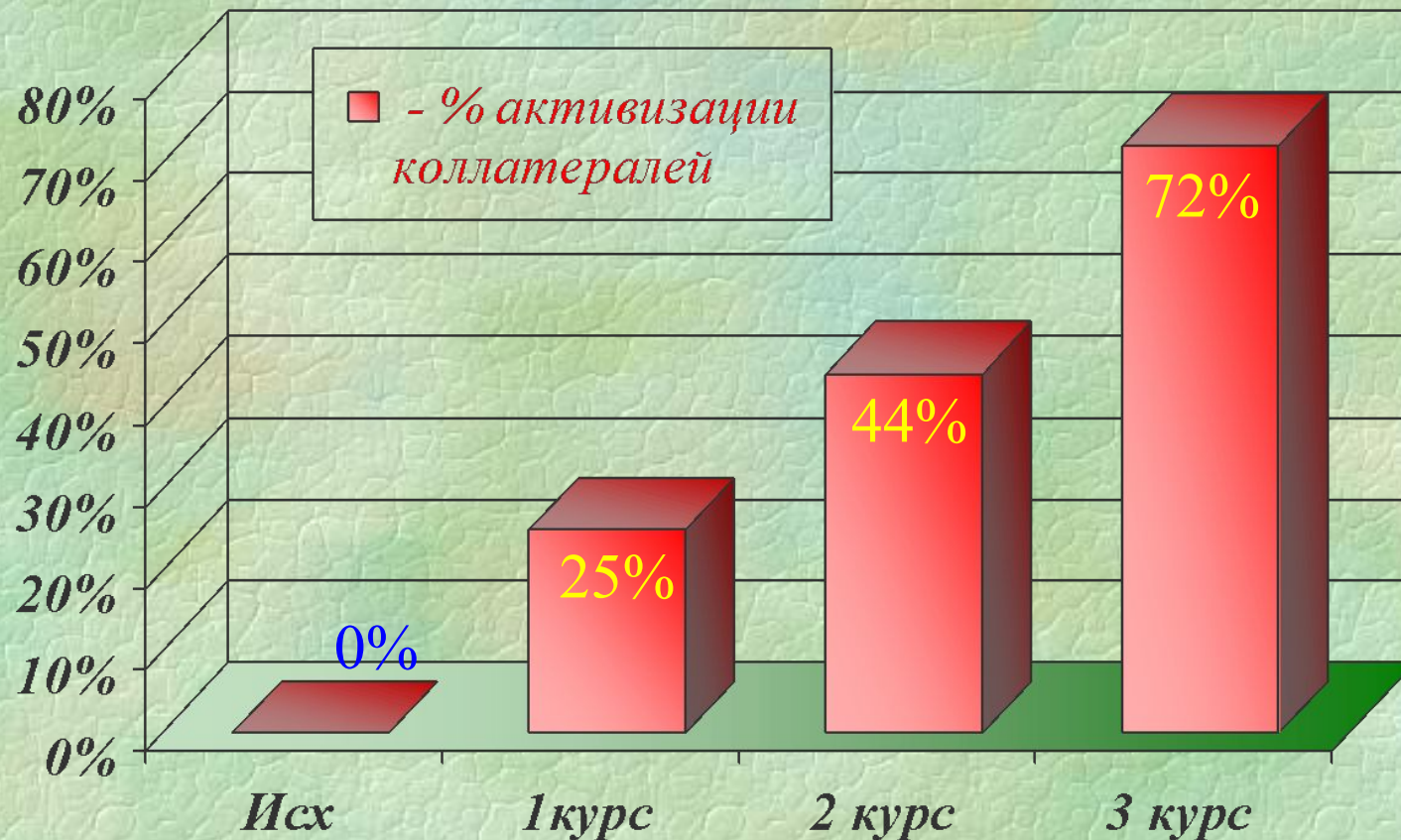
исх.      1 курс      2 курс      ч/з 6 мес.



\* - p<0.05  
 \*\* - p<0.01  
 \*\*\* - p<0.001



# Активизация дистального кровотока в зависимости от количества курсов ИК-лазеротерапии





# Перспективные направления исследования

**Генотип каждого человека индивидуален и формируется за счет определенного набора генных вариантов, или полиморфизмов.**

Функциональная значимость данных аллельных вариантов связана с тем, что они расположены в кодирующих и регуляторных участках генов. Именно эти типы полиморфизмов являются предметом ассоциативных исследований в генетике мультифакториальной, в частности сердечно-сосудистой, патологии.

**Наиболее перспективными для исследования в качестве маркеров поражения артериального русла являются следующие гены:**

**VEGF** - основной фактор роста эндотелия сосудов, который играет центральную роль в процессе ангиогенеза;

**TGFB1** - многофункциональный цитокин, контролирующий состояние эндотелия сосудов за счет регулирования процессов пролиферации и дифференциации клеток сосудистой стенки;

**PAI-1** играет важную роль в регуляции фибринолиза.





**СПАСИБО  
ЗА ВНИМАНИЕ!**