

Ю.В. Жукова, Ю.П. Никитин, В.И. Масычева

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово
ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

До настоящего времени сохраняется интерес к возможной роли инфекции в атерогенезе. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что в развитии ишемической болезни сердца определенную роль могут играть внутриклеточные инфекционные агенты, например *Cl. Pneumoniae*, вирус простого герпеса I и II типов, цитомегаловирус, вирусы гриппа, гепатита В, С и др. К этой гипотезе возрос интерес после недавно опубликованных результатов исследований, в которых показано двукратное снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий у лиц, вакцинированных против вируса гриппа. Это доказывает целесообразность изучения принципиально новых методов профилактики, к которым относится антибактериальная, противовирусная и иммуномодулирующая терапия, а также вакцинация групп риска.

Ключевые слова: атеросклероз, острый коронарный синдром, инфекция.

Введение

По данным ВОЗ, заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место в структуре летальности населения промышленно развитых стран [1]. При этом наибольшее значение имеет ишемическая болезнь сердца (ИБС). К настоящему времени известен ряд патогенетических механизмов формирования атеросклеротической бляшки: дислипидемия, генетическая предрасположенность, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, табакокурение и др. [2]. Атеросклероз характеризуется длительным хроническим течением, образованием жировых, а затем и фибропролиферативных бляшек с последующим кальцинозом. Бляшки могут осложняться пристеночным тромбообразованием, что лежит в основе острого коронарного синдрома (ОКС).

Согласно руководству Американской коллегии кардиологов и Ассоциации сердца [3], ОКС — любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Понятие включает в себя ОИМ, инфаркт с подъемом сегмента ST по ЭКГ, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST по ЭКГ, инфаркт, диагностированный по изменениям ферментов, по биомаркерам, по поздним ЭКГ-признакам, и НС.

Современные данные о этиопатогенезе ОКС

Наиболее важным механизмом развития ОКС

считают разрыв атеросклеротической бляшки в коронарной артерии с последующим образованием тромба и тенденцией к локальному коронарному спазму. Атеросклеротические бляшки состоят из соединительно-тканной оболочки и внутренней части, образованной атероматозным детритом (липидами, эластичными и коллагеновыми волокнами). Известно, что молодые, богатые липидами бляшки, имеющие тонкую оболочку, более склонны к разрыву. Разрыв бляшки зависит от ряда причин, среди которых выделяют внутренние и внешние. К внутренним относятся строение бляшки, эксцентричное расположение, богатое липидами ядро, занимающее более половины объема бляшки, тонкая соединительно-тканная оболочка с малым содержанием гладкомышечных клеток и большим количеством активных макрофагов — клеток воспаления. Ко вторым следует отнести повышенное артериальное давление, спазм артерий, деформацию бляшки во время сокращения сердца [4]. Циркулирующие тромбоциты адгезируются в области поврежденного эндотелия, что приводит к освобождению мощных сосудистых и проагрегантных веществ, активации тромбоцитарных гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, которые образуют при участии фибриногена межтромбоцитарные мостики. Активированные рецепторы связывают ряд веществ, особенно фибриноген, что вызывает образование тромба [5]. Вазоконстрикция возникает вследствие ос-

вобождения эндотелина-1 и нарушения секреции простаглицлина. Одновременно с тромбоцитарными активируются и плазменные факторы свертывания крови. Последующее образование межтромбоцитарных мостиков вызывает агрегацию все большего числа тромбоцитов, что может привести к окклюзии коронарной артерии. Также отмечена роль тканевого фактора как инициатора каскада свертывания крови и процессов тромбообразования в участке повреждения коронарных сосудов [6].

Тромбоз может развиваться внезапно или постепенно в течение нескольких дней, представляя динамичный процесс. Тромб может полностью закрывать просвет сосуда, приводя к развитию ОИМ. В ряде случаев наступает транзиторная окклюзия. Есть варианты, когда тромб, выступая в просвет артерии, не вызывает ее полной окклюзии. В зависимости от скорости тромбообразования, размеров тромба, калибра закупоренного сосуда развивается та или иная клиническая картина ОКС. Тромбы, как пристеночные, так и окклюзионные, динамичны, поэтому кровоток в соответствующем сосуда может повторно возобновляться и прекращаться в течение короткого времени. Непрочные тромбоцитарные тромбы могут быть источником микроэмболий дистальных участков коронарных сосудов и образования в соответствующих участках миокарда очагов некроза [7].

Основные принципы диагностики и лечения ОКС

По рекомендациям Европейского союза кардиологов, основными методами диагностики ОКС являются анамнез, физикальное обследование, запись ЭКГ в 12 отведениях, определение биохимических маркеров некроза миокарда. В настоящее время лечение ОКС производится с учетом патогенетических механизмов развития заболевания. Целесообразно выделить следующие направления в терапии:

- 1) воздействия, направленные на предотвращение и торможение развития нарастающего пристеночного тромбоза;
- 2) антиангинальная терапия препаратами с гемодинамическим воздействием;
- 3) воздействия, направленные на стабилизацию и предотвращение разрыва атеросклеротической бляшки.

Проводится большое количество международных исследований по лечению и профилактике ОКС. Группа препаратов, воздействующих на пристеночный тромбоз, включает в себя антитромбоцитарные [8], антитромботические

и фибринолитические, то есть препараты, действующие на разные звенья каскада свертывания крови. В таких исследованиях, как ISIS-2, The RISC Group, Antiplatelet Trialist' Collaboration и др. отмечается высокая эффективность аспирина для лечения ОКС [9, 10]. Среди других препаратов этой группы выделяют антагонисты рецепторов к аденозиндифосфату, такие, как клопидогрель и тиклопедин. Эффективность тиклопидина у больных ОКС изучали в многоцентровом рандомизированном исследовании STAI, результаты которого опубликованы в 1990 г. Был сделан вывод, что тиклопедин по сравнению с аспирином более эффективен для предупреждения риска развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта или сосудистой смерти.

Следующая группа — это блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Эффективность этих препаратов, в частности абциксимаба, показана у пациентов с ОКС, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству.

К антитромботическим препаратам относятся ингибиторы тромбина, прямые (гирудин) и непрямые (нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины). Сравнительная эффективность этих препаратов показана в исследованиях TIMI 9B, OASIS-1 и др. [12, 13]. Итогом проведения этой работы стало понимание того, что ингибиторы тромбина являются неотъемлемой частью терапии ОКС. Эти препараты вошли в отечественные и зарубежные рекомендации по лечению данного заболевания.

Появление фибринолитической терапии перевернуло представления о лечении инфаркта миокарда. В исследованиях показано, что при применении данной группы препаратов в первые шесть часов инфаркта миокарда ограничивается зона некроза и тем самым повышается выживаемость больных. По последним рекомендациям American Heart Association (AHA) с учетом многочисленных многоцентровых международных исследований, в группу антиишемических средств вошли в-адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция.

В последнее время большое число работ посвящено препаратам, воздействующим на стабилизацию и предотвращение разрыва атеросклеротической бляшки. Особую роль среди таких препаратов играют статины. В исследованиях показано, что препараты этой группы не только действуют на липидный спектр и стабилизируют атеросклеротическую бляшку, но и вызывают ее регресс [14].

Таким образом, в настоящее время лечение ОКС осуществляется препаратами, эффективность которых показана во многих многоцентровых международных исследованиях и осуществляется с учетом известных патогенетических механизмов заболевания.

Однако, несмотря на выработанную тактику в лечении ОКС, летальность от этого заболевания остается высокой. Это создает необходимость в поиске новых патогенетических механизмов развития данного заболевания и новых методов профилактики и лечения.

Роль инфекционных агентов в этиопатогенезе ОКС

В течение последних 30 лет в отечественной и зарубежной литературе растет число исследований, посвященных роли инфекции в развитии ОКС. В крови и тканях больных атеросклерозом находят белки и нуклеиновые кислоты стрептококка, геликобактера, аденовирусов, энтеровирусов, хламидий, вирусов группы герпеса, гриппа и гепатита [15]. При исследовании атеросклеротической бляшки у больных с ОКС в бляшке определяется уровень антигенов *Cl. Pneumoniae* и цитомегаловируса. Он достоверно выше, чем в бляшках у пациентов без ОКС. В настоящее время ведутся работы, определяющие влияние гриппозной инфекции на развитие ИБС. Эту гипотезу подтверждают данные недавно опубликованных исследований о двукратном снижении риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц, вакцинированных против вируса гриппа. При этом риск повторного инфаркта миокарда снизился на 67 %, остановки сердца — на 49 %, а мозгового инсульта — на 50 %. Потенциальная связь атеросклероза и его осложнений с инфекционными агентами является перспективной в плане получения новых знаний о патофизиологических механизмах этих заболеваний и необходимой для разработки новых методов профилактики ИБС.

Во многих работах показана роль инфекционных агентов как пусковых механизмов в развитии атеросклероза. Наличие в организме хронического инфекционного процесса связано с повышением уровня острофазовых белков, повышением пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, ускорением окисления липидов, со стимуляцией адгезии лейкоцитов к эндотелию, увеличением продукции фактора роста фибробластов и т.д. [16]. Кроме того, некоторые микроорганизмы могут вызывать аутоиммунные реакции за счет белков теплового шока [17]. Все это ведет к ухудшению течения ИБС и

возникновению ОКС [18, 19]. Для обнаружения следов хронической инфекции изучался различный материал. Так, в работах одних авторов исследовалась кровь больных на наличие антител к хламидийной и герпесвирусной инфекции [20]. В других работах исследовали атеросклеротические бляшки на наличие ДНК инфекционных агентов [21]. Разные ученые приходили к различным результатам. Но прослеживалась закономерность в том, что положительный результат был при определении ДНК инфекционных агентов, а не антител к ним.

Принципы терапии с учетом новых данных этиопатогенеза

При учете новых данных этиопатогенеза ИБС возникает необходимость создания новых подходов в терапии этого заболевания [22]. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о применении новых методов профилактики и лечения ОКС (терапия антибиотиками или иммуномодуляторами), использовались также различные антибиотики и различные схемы их применения [23]. Так, в исследовании ACADEMIC (Azithromycin in Coronary Artery Disease Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia) применялся азитромицин в дозе 500 мг в день в течение трех дней, затем раз в неделю в течение трех месяцев по сравнению с плацебо. Результаты оценивались через два года [24]. При применении такой схемы лечения количество сердечно-сосудистых событий в опытной и контрольной группах достоверно не различалось. Однако через шесть месяцев после лечения отмечалось снижение уровня маркеров воспаления. В другом исследовании WIZARD (Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and its Related Disorders), в котором участвовали 7724 пациента, перенесших инфаркт миокарда и имеющих высокий титр к *Cl. Pneumoniae*, применяли в течение трех месяцев азитромицин 600 мг один раз в неделю [25]. Наблюдение продолжалось три года. В этот период оценивались конечные точки, включающие смерть от сердечно-сосудистых событий, инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу ИС и необходимость проведения реваскуляризации. В результате достоверных различий между контрольной и опытной группами не было. Следующим стало исследование ROXIS (Roxithromycin in Ischemic Syndromes), в котором применялся рокситромицин у пациентов с ОКС в дозе 150 мг два раза в день в течение тридцати дней. В конце данного исследования частота повторной ишемии и инфаркта мио-

карда несколько уменьшилась, но достоверно не отличалась от контрольной группы. Через шесть месяцев эта разница стала больше, но уровня достоверного различия не достигла. STAMINA (South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina) — исследование, в котором использовалось две комбинации препаратов [26]. Первая — азитромицин 500 мг в день, омепразол 20 мг два раза в день, метронидазол 400 мг два раза в день. Вторая — амоксициллин 500 мг два раза в день, омепразол 20 мг два раза в день, метронидазол 400 мг два раза в день. Данные комбинации были направлены против разных возбудителей (первая против *Cl. Pneumoniae*, вторая против *Helicobacter*). Каждая схема применялась в течение недели в комбинации со стандартной терапией ИБС. Наблюдение длилось один год. В результате этого исследования не было статистически значимого отличия между группами. Эффективность антибиотиков для вторичной профилактики ОКС изучалась в исследовании CLARIFY (Clarithromycin in Acute Coronary Syndrome Patients in Finland), в которое было вовлечено 148 человек [27]. В группе кларитромицина была тенденция к уменьшению количества конечных точек. К концу исследования эта тенденция увеличилась. Антибактериальная терапия также применялась для профилактики рестенозов после реваскуляризации. К таким исследованиям относится ISAR-3 (Intracoronary Stenting and Antibiotic Regimen 3) и др. [28, 29]. Следующим этапом в лечении стала иммуномодулирующая терапия. Это нашло отражение в исследовании, в котором отмечалось снижение смертности и сердечно-сосудистых событий у лиц, вакцинированных против вируса гриппа [30]. Учитывая новые данные, указывающие на иммунные механизмы этиопатогенеза ОКС, успехи иммуномодулирующей терапии, представляется целесообразным продолжать работу в данном направлении.

Заключение

Таким образом, ИБС является широко распространенным в мире заболеванием. Несмотря на совершенствующиеся методы профилактики и лечения, данная патология характеризуется высокой летальностью. Литературные данные свидетельствуют о вероятном участии некоторых инфекционных агентов в индукции воспаления в сосудистой стенке и повреждении эндотелия. Это дает принципиальную возможность применения новых методов первичной и особенно вторичной профилактики ССЗ, та-

ких, как антибактериальная, противовирусная или иммуномодулирующая терапия, а также вакцинация групп риска. Учитывая данные этиопатогенеза ИБС и ОКС, целесообразным является поиск новых препаратов.

STATE OF THE ART OF ACUTE CORONARY SYNDROMES

Y.V. Zhukova, Y.P. Nikitin, V.I. Masycheva

So far there has been a particular interest in a feasible role of infection in atherogenesis. The analysis of the literature data suggests that intercellular infection agents like *Cl. Pneumoniae*, Herpes Simplex Virus Type 1, 2, Cytomegalovirus, Virus Hepatitis B, C etc. may play a certain role in the development of coronary Heart Disease. This hypothesis has attracted considerable interest since the publication of the results of investigations that showed a double reduction of the risk of cardiovascular events in the subjects vaccinated against influenza. This suggests the advisability of studying radically new methods of prophylaxis which include antibacterial, antiviral and immunosimulating therapy and vaccination of patients from risk groups as well.

Литература

1. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease // N. Engl. J. Med. 1999. 340. 115–126.
2. Ngeh J., Gupta S. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease // Fundam. Clin. Pharmacol. 2001. 15. 85–93.
3. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // JACC. 2000. 36. 970–1062.
4. Urdulashvili T., Momtselidze N., Mantskava M., et al. Hemorheological, microvascular and hemodynamic disorders during coronary heart disease // Georgian Med. News. 2006. 136. 55–57.
5. Steppich B.A., Ott I. Tissue factor in acute coronary syndromes // Hamostaseologie. 2006. 26. 2. 147–153.
6. Gonzalez Pacheco H. From thrombin hypothesis to inflammation. Is it reality? // Arch. Cardiol. Mex. 2006. 76. 2. 233–238.
7. Skyschally A., Leineweber K., Gres P., et al. Coronary microembolization // Basic Res. Cardiol. 2006. 101. 5. 373–382.
8. Староверов И.И. Антитромбоцитарные препараты в лечении больных острым коронарным синдромом // Consilium Medicum. 2000. 2. 11. 21–29.
9. Samama M.M., Elalamy I. Aspirin and hemostasis //

Rev Med Interne. 2000. 21. 1. 27–34.

10. Collins R., Baigent C., Sandercock P., et al. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. Antiplatelet Trialists' Collaboration // BMJ. 1994. 5. 30. 1215–1217.

11. Mehta S.R., Yusuf S. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease // Eur Heart J. 2000. 21. 24. 2033–2041.

12. TIMI 9B (Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction 9B Trial) // Circulation. 1996. 94. 911–921.

13. OASIS-2 (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) // Lancet. 1999. 353. 429–438.

14. De Lemos J.A., Wiviott S.D. Evaluation of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III algorithm for selecting candidates for statin therapy: insights from the A to Z trial // Am. J. Cardiol. 2006. 15. 6. 739–742.

15. Davydov L., Cheng J.W.M. Coronary heart disease, Helicobacter pylori, dental disease, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies // Exp. Opin. Invest. Drugs. 2000. 9. 2505–2517.

16. Methe H., Brunner S., Wiegand D., et al. Enhanced T-Helper-1 Lymphocyte Activation Patterns in Acute Coronary Syndromes // Issue. 2005. 45. 12. 1939–1945.

17. Mayr M., Kiechl S., Willeit J., et al. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis // Circulation. 2000. 102. 833–839.

18. Van Haelst P.L., Tervaert J.W. Circulating monocytes in patients with acute coronary syndromes lack sufficient interleukin-10 production after lipopolysaccharide stimulation // Clin Exp Immunol. 2004. 138. 2. 364–368.

19. Andrieu R., Braun P., Welsch U., et al. Chlamydial and human heat shock protein 60 homologues in acute coronary syndromes. Autoimmune reactions as a link between infection and atherosclerosis // Z. Kardiol. 2003. 92. 6. 455–465.

20. Brown D.L., Desai K.K. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute

coronary syndromes (MIDAS) pilot trial // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004. 24. 4. 733–738.

21. Podsiadly E., Przyłuski J., Kwiatkowski A., et al. of Chlamydia pneumoniae in patients with and without atherosclerosis // Eur J. Clin. Microbiol Infect Dis. 2005. 24. 8. 507–513.

22. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group // JAMA. 2000. 283. 15. 1967–1975.

23. Schussheim A.E., Fuster V.A. Antibiotics for myocardial infarction? A possible role of infection in atherogenesis and acute coronary syndromes // Drugs. 1999. 57. 3. 283–291.

24. Anderson J.L., Muhlestein J.B., Carlquist J. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for Chlamydia pneumoniae infection: the azithromycin in coronary artery disease: elimination of myocardial infection with chlamydia (ACADEMIC) study // Circulation. 1999. 99. P. 1540–1547.

25. Gurfinkel E.P., Bozovich G. Emerging role of antibiotics in atherosclerosis // Am. Heart J. 1999. 138. 5. 537–538.

26. Stone A.F., Mendall M.A. Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA) // Circulation. 2002. 106. 10. 1219–1223.

27. Utuk O., Sekuri C. The effects of clarithromycin treatment on cardiac events in acute coronary syndrome patients // Anadolu Kardiyol Derg. 2004. 4. 3. 213–216.

28. Neumann F., Kastrati A., Miethke T. Treatment of Chlamydia pneumoniae infection with roxithromycin and effect on neointima proliferation after coronary stent placement (ISAR-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2001. 357. 2085–2089.

29. Sinisalo J., Mattila K. Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-q-wave coronary syndrome // Circulation. 2002. 105. 13. 1555–1560.

30. Gurfinkel E.P., de la Fuente R.L., Mendiz O., et al. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study // Eur. Heart J. 2004. 25. 1. 25–31.