

## ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

А.П. Ройтман, Б.М. Танхилевич, В.В. Долгов, В.Н. Яковлев

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития России; Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

*Изучено диагностическое значение лабораторных маркеров повреждения эндотелия у больных, госпитализированных с нестабильной стенокардией (НС).*

*У 51 пациента с НС в плазме крови определяли уровни С-реактивного белка ультрачувствительным методом, гомоцистеина, ассоциированного с беременностью белка плазмы (РАРР-А) и эндотелина-1 (ЭТ-1). Оценивали варианты течения клинической картины ишемической болезни сердца (ИБС) и динамику лабораторных показателей в течение 4 мес.*

*Выявлено, что у больных, госпитализированных с НС, базовый уровень С-реактивного белка имел достоверно высокие значения ( $5,02 \pm 3,35$  мг/л;  $p < 0,05$ ) в течение всего времени исследования. Достоверно снижались уровни ассоциированного с беременностью белка плазмы ( $p < 0,05$ ) и гомоцистеина ( $p < 0,01$ ). У пациентов с ухудшением клинической картины ИБС определялась достоверно высокая концентрация ЭТ-1 ( $p < 0,05$ ) как в 1-е сутки наблюдения, так и в течение 4 мес. Сделан вывод, при более тяжелом, прогностически неблагоприятном течении ИБС у больных, госпитализированных с НС, выявлено достоверное повышение концентрации ЭТ-1.*

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** повреждение эндотелия, нестабильная стенокардия, эндотелин-1, гомоцистеин, белок плазмы, ассоциированный с беременностью, С-реактивный белок

### DYNAMICS OF LABORATORY MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DURING TREATMENT OF UNSTABLE ANGINA

A.P. Roitman, B.M. Tankhilevich, V.V. Dolgov, V.N. Yakovlev

Russian Medical Academy of Postgraduate Education; S.P.Botkin City Clinical Hospital, Moscow

*This study was aimed to assess the diagnostic value of laboratory markers of endothelial lesions in patients with unstable angina (UA). Plasma levels of CRP, homocysteine, endothelin-1 (ET1), and pregnancy-associated plasma protein (pAPP-A) were measured by an ultrasensitive method in 51 patients. They were followed up for 4 months to evaluate the clinical picture of CHD and dynamics of laboratory parameters. The hospitalized patients with UA had elevated baseline levels of CRP ( $5.02 \pm 3.35$  mg/ml) during the entire study period. PAPP-A and homocysteine levels were significantly decreased ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$  respectively). Patients with deteriorated clinical picture of CHD had significantly elevated ET1 levels ( $p < 0.05$ ) both on day 1 and 4 months later. It is concluded that ET1 levels increase in patients with UA and severe prognostically unfavourable CHD.*

**Key words:** endothelial lesions, unstable angina, CRP, homocysteine, endothelin-1, pregnancy-associated plasma protein

К концу XX века, после получения Нобелевской премии в области медицины F. Murad, R. Furchgott и L. Ignarro, была сформирована теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований — участие эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, а также способов эффективной коррекции его дисфункции. Эндотелиальную дисфункцию можно определить как неадекватное (как пониженное, так и повышенное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. В последние десятилетия отмечается значительное увеличение числа новых лабораторных технологий, использующихся для выявления доклинических факторов риска нарушения функции эндотелия, что оказывает неоценимую помощь врачам-специалистам. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является оценка концентрации этих факторов в крови.

Эндотелий вырабатывает огромное количество биологически активных веществ, однако при скоплении многих молекул он повреждается. Это наблюдается при повышении в системном кровотоке окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеина а, эндотелина-1 (ЭТ-1), гомоцистеина (ГЦ), С-реактивного белка (СРБ), ассоциированного с беременностью белка плазмы (РАРР-А).

Показано, что концентрация ЭТ-1 имеет прогностическое значение при нарушении сердечной деятельности, при инфаркте миокарда и является маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции [1, 2]. Повышенный уровень ГЦ является предиктором риска развития ишемической болезни сердца и ее осложнений. Обнаружена достоверная связь уровня ГЦ в крови с риском общей смертности [3]. При остром коронарном синдроме дестабилизацию (разрыв) атеромы и образование тромба свя-

зывают с процессами воспаления. У больных с нестабильной стенокардией (НС) повышенный базовый уровень СРБ, измеренный ультрачувствительными методами, встречается значительно чаще (у 70%), чем при стенокардии напряжения (у 20%) [4]. РАРР-А может использоваться как чувствительный маркер повреждения атеросклеротической бляшки, не уступая СРБ, тропонинам или другим маркерам [5—9].

Установлено, что некоторые виды терапии оказывают влияние на функциональное состояние эндотелия. При однократном воздействии хороший эффект наблюдался при проведении афереза ЛПНП, применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антиоксидантов, эстрагенов, L-аргинина и антагонистов кальциевых каналов [10].

Результаты многочисленных исследований (TREND, QUO VADIS, HOPE, EUROPA, QUIET и др.) свидетельствуют о благотворном влиянии иАПФ на эндотелиальную дисфункцию у больных с явлениями хронической сердечной недостаточности, гипертонией и развитием острого инфаркта миокарда. Изучение действия иАПФ на эндотелиальную дисфункцию у больных с клиническими проявлениями НС и влияния на течение и прогноз заболевания будет способствовать формированию более эффективных подходов к вопросу о лечении этого заболевания.

Мы предоставляем результаты исследования, целью которого являлась оценка диагностического значения лабораторных маркеров повреждения эндотелия у больных с НС.

### Материал и методы

В исследование был включен 71 больной: 51 больной с НС, имеющий возможность и желание участвовать в исследовании, не получающий иАПФ, антагонистов рецепторов

Таблица 1. **Время проведения лабораторных исследований**

Показатель	Время исследования			
	1 сут	14 сут	1 мес	4 мес
Липидограмма (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ)	+	+	+	+
Аполипопротеины	+	+	+	+
СРБ	+	+	+	+
ЭТ-1	+	+	-	+
ГЦ	+	-	+	+
РАРР-А	+	-	-	+

ангиотензина II, статинов, и 20 практически здоровых добровольцев.

Критерии включения в исследование больных с НС: наличие типичного болевого ангинозного приступа, возникшего впервые при нагрузке или в покое; учащение (прогрессирование) приступов стенокардии напряжения или покоя, увеличение длительности и интенсивности приступов стенокардии по сравнению с 30 последними днями до момента госпитализации; возможные изменения на ЭКГ в виде преходящей депрессии сегмента ST и/или инверсии зубца T без подъема сегмента ST и свежих зубцов Q; отсутствие лабораторных признаков острого инфаркта миокарда (увеличения содержания тропонина T, миоглобина, лактатдегидрогеназы-1, креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ-фракции (МВ-КФК)).

Критерии исключения из исследования: высокое артериальное давление (более 170/110 мм рт. ст.); клинические проявления хронической сердечной недостаточности II-IV функционального класса; инфаркт миокарда или инсульт менее чем за 3 мес до начала исследования; выраженное нарушение функции печени и почек; уровень СРБ в крови более 10 мг/л; любые заболевания или состояния, которые нарушают функцию систем организма и/или могут привести к повышенной абсорбции, чрезмерному накоплению, нарушению метаболизма или нарушению экскреции лекарственных препаратов; системные заболевания, которые могут нарушать ход исследования или интерпретацию результатов; имеющиеся алкогольные или наркотические абстиненции; беременность и лактация; психические заболевания; участие в других клинических исследованиях за 30 дней до начала участия в исследовании.

Антиангинальная терапия включала применение нитратов внутривенно капельно в течение 1—2 сут (при необходимости) с последующим переходом на пероральный прием антиагрегантов, β-адреноблокаторов, антикоагулянтов. При наличии артериальной гипертензии к терапии добавляли антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (амлодипин в суточной дозе 5—10 мг). В качестве обезболивающей терапии по мере необходимости применяли наркотические и ненаркотические анальгетики и нейролептики.

Больные с НС были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 35 больных, получавших стандартную терапию в сочетании с иАПФ лизиноприлом (диротон, «Гедеон Рихтер», Венгрия) в суточной дозе 5—40 мг, во 2-ю — 16 больных, получавших стандартную терапию без иАПФ. Пациенты этой группы не получали иАПФ в основном из-за естественных причин (индивидуальная непереносимость, нормальное или пониженное артериальное давление).

Для исключения влияния на эндотелий сосудов больные обеих групп не получали антагонистов рецепторов к ангиотензину II и статинов.

У всех больных с НС было проведено стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее опрос, осмотр, определение индекса массы тела; регистрацию стандартной ЭКГ ежедневно в течение 3—4 дней, затем 1—2 раза в неделю; клинические анализы крови, мочи; биохимические исследования крови, включающие определение тропонина T, миоглобина, КФК, МВ-КФК, аспаратаминотранс-

Таблица 2. **Сравнительная характеристика групп больных с НС**

Характеристика	1-я группа (принимающие иАПФ)	2-я группа (не принимающие иАПФ)
Общее количество больных	35	16
Мужчины	17	9
Женщины	18	7
Средний возраст, годы ( $M \pm m$ )	61,63±1,7	60,06±2,5
Курение	9	5
Артериальная гипертензия:		
I степени	22	6
II степени	7	0
III степени	0	0
Инфаркт миокарда в анамнезе	17	8
Впервые возникшая стенокардия	10	5
Прогрессирующая стенокардия	25	11
Индекс массы тела ( $M \pm m$ )	29,16±0,7	27,38±0,8
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний у близких родственников	24	11

феразы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы-1, креатинина, мочевины, электролитов.

Специально были проведены следующие лабораторные исследования:

- определение показателей липидного обмена энзиматическими методами: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ) на биохимическом анализаторе KoneLab 20;
- определение аполипопротеинов А-1 и  $V_{100}$  на анализаторе белков Turbox plus, основанном на принципе нефелометрии;
- определение уровня СРБ ультрачувствительным иммунонотурбидиметрическим методом;
- иммуноферментное определение концентрации ЭТ-1;
- определение концентрации ГЦ энзиматическим методом;
- определение концентрации РАРР-А иммуноферментным методом.

В табл. 1 показано, в какие дни проводили исследования.

Для анализа использовали венозную кровь, взятую из локтевой вены натощак после 14-часового голодания.

Выделенные группы больных с НС принципиально не различались по полу, возрасту, курению, индексу массы тела, наследственности, наличию сопутствующих заболеваний, предшествующих клиническому течению стенокардии (табл. 2).

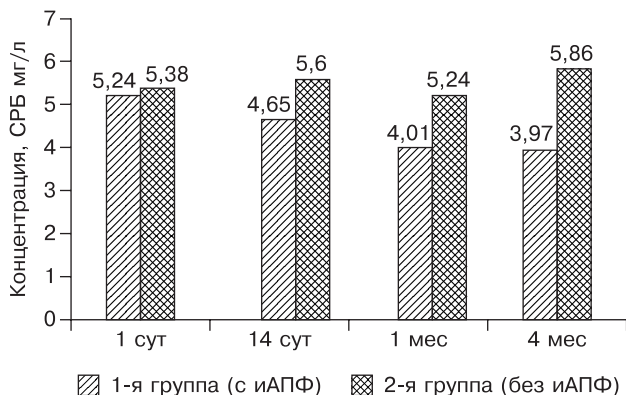
Обработку результатов проводили общепринятыми методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы для статистической обработки результатов медицинских и биологических исследований Biostat (Primer of Biostatistics, m.5.0.0.0, S.A.Glantz, McGraw-Hill). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента или непараметрическим методом. Средние величины представлены в виде  $X \pm m$ .

Коэффициент корреляции высчитывали методом Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На фоне приема иАПФ у больных с НС не наблюдалось достоверного изменения показателей липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) и аполипопротеинов. У пациентов, не принимающих иАПФ, также не было получено достоверной динамики этих показателей.

Уровень СРБ снижался в группе больных, принимавших иАПФ. В то же время у больных, не принимающих иАПФ, этот показатель не менялся, что можно рассматривать как благотворное влияние иАПФ на процесс воспаления в сосудистой стенке. При этом уровень СРБ на протяжении всех



**Рис. 1.** Динамика уровня CRP у больных с НС, принимающих и не принимающих иАПФ.

4 мес наблюдения в обеих группах был выше 1 мг/л (рис. 1), что является свидетельством вовлеченности сосудистой стенки в патологический процесс и рассматривается как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Уровень PAPP-A существенно не различался в группах больных, принимающих и не принимающих иАПФ на протяжении всего исследования (рис. 2).

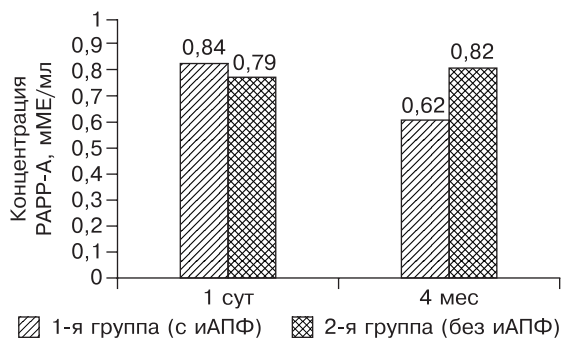
За время наблюдения концентрация ГЦ у больных обеих групп оставалась в области нормальных значений. У больных, принимающих иАПФ, уровень ГЦ имел тенденцию к снижению и достоверно ( $p < 0,01$ ) снизился через 4 мес. В группе больных, не принимающих иАПФ, наблюдалось достоверное ( $p < 0,01$ ) повышение этого показателя через 4 мес. Также в этой группе происходило увеличение числа пациентов, имевших уровень ГЦ, превышающий нормальное значение (в 1-е сутки повышенный уровень ГЦ отмечен у 1 больного, через 4 мес у 4).

При этом концентрация ГЦ достоверно ( $p < 0,01$ ) отличалась при сравнении двух групп через 1 мес после госпитализации (у больных, принимающих иАПФ, этот показатель был на 34% ниже; рис. 3).

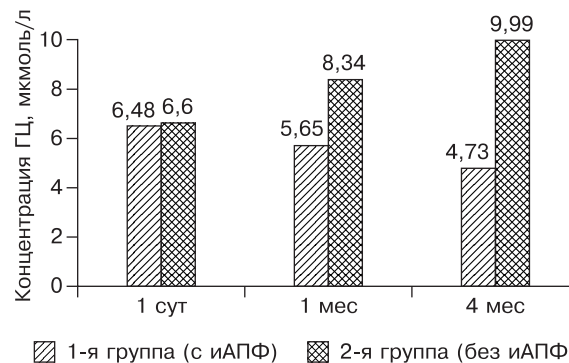
Уровень ЭТ-1 в крови здоровых добровольцев составил  $0,24 \pm 0,02$  фмоль/мл, что соответствовало референсному интервалу, в соответствии с инструкцией. В группах больных с НС, принимающих и не принимающих иАПФ, при поступлении уровень ЭТ-1 не различался (рис. 4). Через 4 мес лечения все полученные результаты были достоверно выше уровня ЭТ-1 у практически здоровых добровольцев и верхней границы нормы ( $0,34$  фмоль/мл;  $p < 0,001$ ). Концентрация ЭТ-1 у больных, получающих разную терапию, достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ).

Было решено проанализировать данные всех больных с НС по различиям в клиническом течении и изучить динамику изменений лабораторных и клинических показателей в этих подгруппах.

Все больные с НС были разделены на 3 подгруппы. Подгруппу А составили 11 больных со стабильным течением клинической картины (не имели повторных госпитализаций по поводу обострения ИБС, количество приступов стенокар-



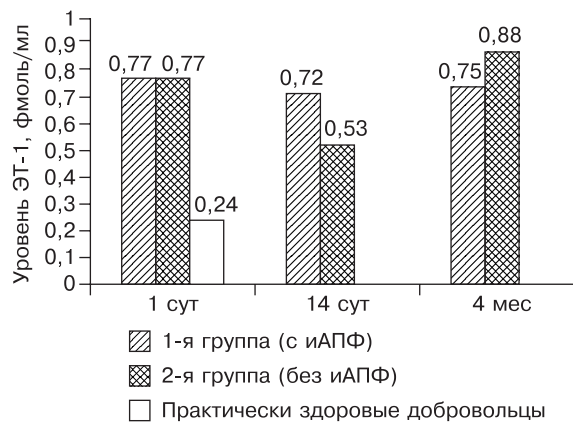
**Рис. 2.** Динамика уровня (PAPP-A) у больных с НС, принимающих и не принимающих иАПФ.



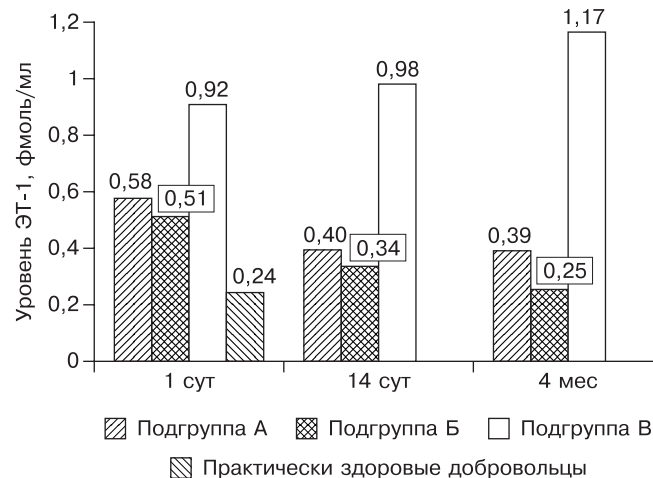
**Рис. 3.** Динамика уровня ГЦ у больных с НС, принимающих и не принимающих иАПФ.

дии и потребность в дополнительном приеме нитроглицерина значительно не изменились за весь период наблюдения). В подгруппу Б включены 10 больных с улучшением клинической картины за 4 мес наблюдения (произошло существенное уменьшение количества приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах, не отмечено эпизодов болевой и безболевой ишемии по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Подгруппу В составили 30 больных с ухудшением клинической картины (у них наблюдалось увеличение среднего количества приступов стенокардии, увеличение потребности в приеме нитроглицерина и появлялась или увеличивалась длительность ишемии по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, возникала необходимость реконструктивных операций на сердце).

У больных с разными клиническими проявлениями за 4 мес наблюдения не произошло существенных изменений



**Рис. 4.** Уровень ЭТ-1 у обследуемых пациентов.



**Рис. 5.** Динамика уровня ЭТ-1 в подгруппах А, В и С и у практически здоровых добровольцев.

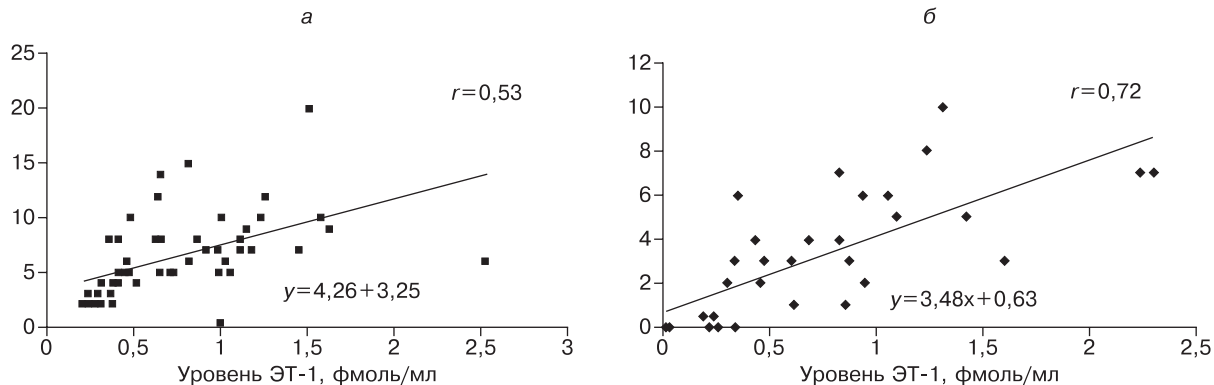


Рис. 6. Корреляционные зависимости между числом приступов стенокардии и уровнем ЭТ-1 у больных с НС при поступлении в клинику на лечение (а) и через 4 мес лечения (б).

липидного обмена, концентрации аполипопротеинов А-1 и В<sub>100</sub> достоверно не различались. Концентрация СРБ в течение 4 мес лечения имела одинаковую тенденцию к снижению во всех подгруппах. Уровень СРБ в подгруппах статистически не различался ( $p > 0,05$ ) и был достоверно выше такового у практически здоровых добровольцев (0,59 мг/л). Средние значения уровня РАРР-А во всех подгруппах находились в области референтного интервала. Через 4 мес произошло снижение этого показателя во всех подгруппах. У пациентов с различным течением клинической картины средние значения уровня ГЦ находились в области нормальных значений, не наблюдалось каких-либо выраженных и достоверных ( $p > 0,05$ ) изменений этого показателя в подгруппах.

Динамика изменения уровня ЭТ-1 в отличие от других маркеров отражала картину клинического течения НС. У больных с улучшением клинической картины (подгруппа Б) концентрация ЭТ-1 через 14 сут лечения снизилась на 33%, через 4 мес — на 51%. У больных с ухудшением клинической картины (подгруппа В) концентрация ЭТ-1, наоборот, повысилась: через 14 сут на 7%, через 4 мес на 27%. Необходимо отметить близкие к достоверным различия уровня ЭТ-1 в подгруппе В и у больных со стабильным течением стенокардии через 2 нед от начала лечения ( $p = 0,06$ ) и через 4 мес наблюдения ( $p = 0,07$ ; рис. 5).

У всех больных с НС была выявлена положительная корреляция между количеством приступов стенокардии и уровнем ЭТ-1 в крови: средней силы ( $r = 0,53$ ) при поступлении в стационар и высокой силы ( $r = 0,72$ ) через 4 мес наблюдения (рис. 6 и 7).

#### Сведения об авторах:

**ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва**

*Кафедра клинической лабораторной диагностики*

Ройтман Александр Польевич — канд. мед. наук, доц. каф.; e-mail: a-roitman@mail.ru

Долгов Владимир Владимирович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

**Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва**

Танхилевич Борис Марленович — канд. мед. наук, зав. отд-нием неотложной кардиологии.

Яковлев Владимир Николаевич — д-р мед. наук, проф., главный врач.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Хубутия М. Ш., Шевченко О. П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. М.; 2004.
- Шевченко О. П. Гомоцистеин — новый фактор риска атеросклероза и тромбоза. Клиническая лабораторная диагностика 2004; 10: 25—31.
- Шевченко О. П. Гомоцистеин в лабораторной медицине: новый энзиматический метод анализа. Лаборатория 2006; 2: 3—5.
- Вельков В. В. С-реактивный белок: новые возможности для лабораторной диагностики. Лаборатория 2006; 3: 8—10.
- Шевченко А. О. Клиническое значение РАРР-А у больных ИБС. Лаборатория 2005; 4: 3—5.
- Bayes-Genis A., Conover C.A., Overgaard M.T. et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1022—1029.
- Cosin-Sales Juan, Juan Carlos Kaski, Michael Christiansen et al. Relationship among pregnancy associated plasma protein-A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris // European Heart Journal 2005 26(20): 2093—2098; doi:10.1093/eurheartj/ehi433.

#### Заключение

Проведенное исследование показало, что уровень эндотелина-1 в крови больных нестабильной стенокардией является чувствительным маркером дисфункции эндотелия и, по-видимому, может использоваться для прогноза течения заболевания. Улучшение клинической картины сопровождалось снижением уровня эндотелина-1, ухудшение — его повышением. Полученные результаты согласуются с данными литературы [11—13].

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с нестабильной стенокардией оправдано, поскольку снижает эндотелиальную дисфункцию, уменьшает признаки воспаления и, вероятно, приводит к стабилизации состояния атеросклеротической бляшки. Отсутствие достоверного снижения концентрации эндотелина-1 у больных, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, скорее всего, связано с большим количеством тяжелых больных по сравнению с группой больных, их не принимавших: почти 2/3 вошедших в эту группу больных, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, имели более тяжелое клиническое течение заболевания, выражавшееся в большем количестве приступов стенокардии и потребности в дополнительных нитратах для их купирования, наличию достоверной ишемии по данным суточного мониторирования ЭКГ. Отсутствие клинического эффекта и нарастание уровня эндотелина-1 можно расценивать как показание к скорейшему проведению коронарографии и решению вопроса о хирургическом лечении.

Поступила 13.11.12