

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.

Ключевые слова: 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 ± 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 \pm 1,7	60,06 \pm 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 \pm 0,7	27,38 \pm 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, м.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

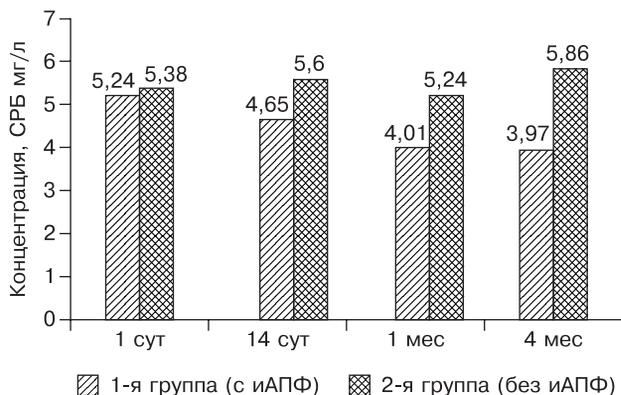


Рис. 1. Динамика уровня CRP у больных с НС, принимающих и не принимающих иАПФ.

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-

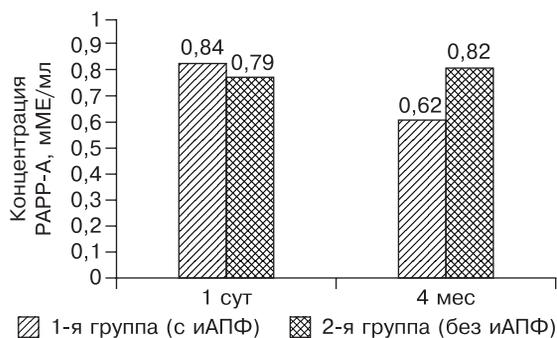


Рис. 2. Динамика уровня (PAPP-A) у больных с НС, принимающих и не принимающих иАПФ.

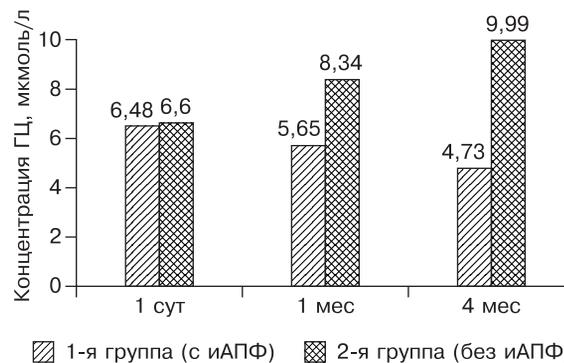


Рис. 3. Динамика уровня ГЦ у больных с НС, принимающих и не принимающих иАПФ.

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

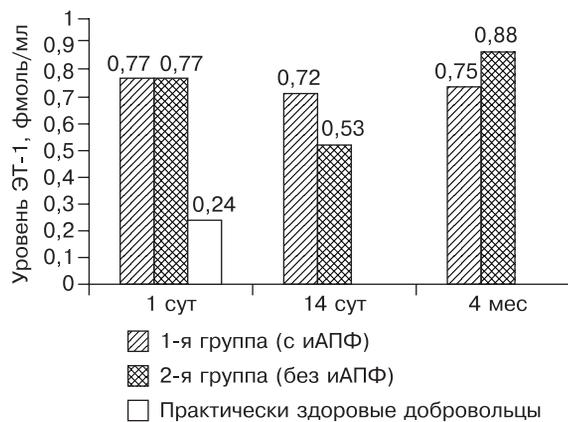


Рис. 4. Уровень ЭТ-1 у обследуемых пациентов.

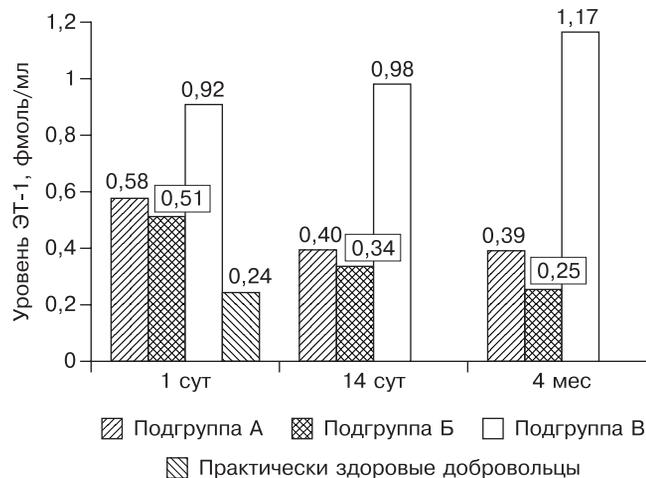


Рис. 5. Динамика уровня ЭТ-1 в подгруппах А, В и С и у практически здоровых добровольцев.

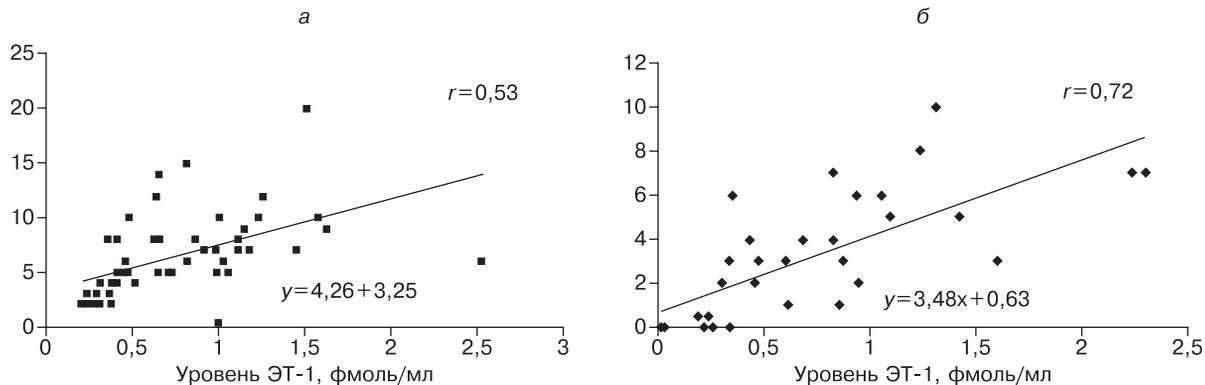


Рис. 6. Корреляционные зависимости между числом приступов стенокардии и уровнем ЭТ-1 у больных с НС при поступлении в клинику на лечение (а) и через 4 мес лечения (б).

липидного обмена, концентрации аполипопротеинов А-1 и В₁₀₀ 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

- Хубутня 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.

- Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W. et al. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 45: 229—237.
- Lund J., Qin Q.P., Ilva T. et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. Circulation 2003; 108: 1924—1926.
- Schroeder A.P., Falk E. Vulnerable and dangerous coronary plaques. Atherosclerosis 1995; 118 (Suppl.): S141—S149.
- Абидова К. Р. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на дисфункцию эндотелия при нестабильной стенокардии // Институт терапии АМН Украины, г. Харьков (репринт) http://tqi.net.ua/cardio_j/2001/3/abidova.htm
- Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (репринт). Кардиология 2001; 5: 14.
- Чазов Е. И. К вопросу об атеросклеротической болезни. Кардиология 2001; 41 (4): 4—7.

Поступила 13.11.12