



7universum.com

**UNIVERSUM:**

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

---

**ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО  
СТРЕССА ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ  
У БОЛЬНЫХ ИБС**

***Хайбуллина Зарина Руслановна***

*д-р мед. наук, зав. отделом биохимии с группой микробиологии,  
РСЦХ им. ак. В. Вахидова, Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [zr-khaybullina@rambler.ru](mailto:zr-khaybullina@rambler.ru)*

***Косникова Ирина Викторовна***

*канд. биол. наук, ст. науч. сотр., отдел биохимии с группой микробиологии,  
РСЦХ им. ак. В. Вахидова, Узбекистан, г. Ташкент*

**INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION  
AND OXIDATIVE STRESS AT PATIENTS  
WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND METABOLIC SYNDROME  
AFTER CORONARY STENT INTRODUCTION**

***Khaybullina Zarina***

*doctor of medicine, chief of biochemistry and microbiology department,  
Republican specialized centre of surgery named after academician V. Vakhidov,  
Uzbekistan, Tashkent*

***Kosnikova Irina***

*candidate of philosophy in biology, biochemistry and microbiology department,  
Republican specialized centre of surgery named after academician V. Vakhidov,  
Uzbekistan, Tashkent*

**АННОТАЦИЯ**

В статье обсуждаются некоторые аспекты воспаления и окислительного стресса (ОС) у больных ИБС и метаболическим синдромом после стентирования коронарных артерий. Установлено увеличение в крови провоспалительных маркеров и интенсивности генерации АФК с накоплением

МДА при снижении активности каталазы. Особую группу риска составляют пациенты с трехсосудистым поражением коронарных артерий. Полученные результаты диктуют необходимость купирования ОС и обеспечение кардиопротекции у больных ИБС перед стентированием, а также и после него.

### **ABSTRACT**

In article some aspects of an inflammation and oxidizing stress (OS) at patients with ischemic heart disease (IHD) and metabolic syndrome after coronary stent introduction are discussed. The increase of proinflammatory markers and intensification of reactive oxygen species production in blood, malondialdehyde accumulation and catalase activity decreasing was established. Patients with three-vascular defeat of coronary arteries are group of risk. These results dictate necessity to OS specific correction and cardio protection therapy at patients with IHD before and after coronary stent introduction.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, С-реактивный белок, малоновый диальдегид, стентирование коронарных артерий.

**Key words:** metabolic syndrome, C-reactive protein, malondialdehyde, coronary stent introduction.

**Актуальность проблемы.** В последние годы отмечена несомненная роль хронического субклинического воспаления сосудистого эндотелия в развитии атеросклероза [1]; установлено, что наличие выраженной инсулинорезистентности ассоциировано с высокими уровнями системных и сосудистых воспалительных маркеров [3], а первичная секреция интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) жировой тканью или в очагах скрытой инфекции, вызывает усиленное образование С-реактивного белка (СРБ) и других реактантов острой фазы в печени [2]. Т.е. все компоненты метаболического синдрома ассоциированы с воспалением. Окислительный стресс, сопровождая атеросклероз, способствует поддержанию воспалительной реакции в сосудистой стенке, кроме того, активные формы

кислорода (АФК) вызывают модификацию фосфоинозитол-3-киназы-Akt / протеинкиназы В (Akt-киназы) и регулируемого ею цитопротекторного антиапоптозного сигнального пути в кардиомиоцитах [9].

Избыточная генерация АФК вызывает окислительную модификацию нуклеотидов в гипоксия-чувствительных элементах (промоторах) гипоксия-индуцибельных генов: гене VEGF (васкулоэндотелиальный фактор роста), HO-1 (гемоксигеназа-1), ET-1 (эндотелин-1), а также окислительную модификацию клеточной ДНК. Наличие дефектной ДНК ведет к излишней активации полиаденозил-рибозополимеразы (ПАРП), что обуславливает окисление НАДН и истощение запасов АТФ, что еще больше усугубляет его дефицит в кардиомиоцитах при гипоксии [5] у больных ИБС.

Стентирование коронарных артерий, устраняя гипоксию миокарда, несомненно, способствует улучшению клинического течения ИБС. В то же время изменения уровня провоспалительных маркеров и интенсивности окислительного стресса на фоне стентирования у больных ИБС и метаболическим синдромом представляет интерес. Целью работы явилось изучение провоспалительных маркеров и продуктов липопероксидации у больных ИБС до и после стентирования коронарных артерий.

**Материалы и методы.** Обследовано 94 пациента с ИБС, госпитализированных в клинику Республиканского специализированного центра хирургии им. ак. В. Вахидова (отделение рентгенэндоваскулярной хирургии, руководитель — д. м. н., профессор М.М. Зуфаров). Мужчин было 69 (73 %), женщин — 25 (27 %), средний возраст обследованных составил  $57,9 \pm 1,5$  лет. Контрольную группу составили 12 добровольцев, не имеющих соматической патологии. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) (нмоль/мл) определяли колориметрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой [8]; активность каталазы (усл. ед.) определяли на полуавтоматическом анализаторе «Screen Master Plus» фирмы «Hospitex Diagnostics» (Италия) по Переслегиной И.А., 1989 [4]. Содержание фибриногена (мг/л) определяли унифицированным гравиметрическим методом.

Диагноз метаболического синдрома (МС) устанавливали на основании критериев Международной федерации диабета (IDF), 2005 г. (пересмотр 2007 и 2009).

**Полученные результаты и их обсуждение.** На основании данных коронароангиографии (КАГ) гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий диагностирован у 70 (74 %), микроваскулярное поражение дистального сосудистого русла — у 16 (17 %), отсутствие органических изменений в коронарных сосудах — 8 (9 %) больных. В зависимости от распространенности поражения коронарного русла пациенты распределились следующим образом: однососудистое поражение — 18 (19 %), двухсосудистое — 27 (29 %), поражение трех эпикардальных артерий — 25 (26 %) обследованных больных. У всех пациентов с макрососудистым поражением коронарных артерий изучены непосредственные результаты стентирования, у 17 % от общего числа обследованных больных изучены также отдаленные результаты стентирования. В группе больных с трехсосудистым поражением венечных артерий стентирование было осуществлено лишь у 33 % пациентов, остальным по результатам КАГ были определены показания к аортокоронарному шунтированию. У пациентов с двухсосудистым поражением в большинстве случаев осуществлялось двойное стентирование с ангиопластикой, прямое стентирование передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ). Всего в этой группе процедуре стентирования подвергнуто 56 % больных. При однососудистом поражении стентирование проведено у 72 % больных, в большинстве случаев — стентирование передней трети ПМЖВ. В результате проведения данной процедуры у всех пациентов имелись признаки клинического улучшения течения ИБС в виде снижения одышки, тахикардии, аритмии, а также улучшение таких объективных показателей эхокардиографии, как увеличение фракции выброса и др., анализ которых, однако, не являлся предметом наших исследований.

Как показали результаты изучения факторов воспаления, стентирование коронарных артерий является эффективным способом реваскуляризации

миокарда, однако не сопровождается нормализацией патобиохимических сдвигов и проявлений ОС, что, возможно, требует дополнительной коррекции.

Содержание СРБ в динамике после стентирования достоверно увеличивалось в 2,6—2,8 раза относительно показателя до лечения у пациентов с макрососудистым поражением коронарных артерий, что, вероятно, отражает состояние раннего послеоперационного периода и развитие реактивного воспаления на месте установленного стента (табл. 1).

**Таблица 1.**

**Показатели системного воспаления и окислительного стресса у больных ИБС и метаболическим синдромом до и после стентирования**

Показатели		СРБ, мг/л	МДА, нмоль/л	Каталаза (усл. ед.)	Фибриноген, мг/л
Контрольная группа		4,4 ± 0,8	4,66 ± 0,25	19,2 ± 1,8	3294 ± 252
1 сосуд	до, P1	5,2 ± 0,7*	7,76 ± 0,62*	40,8 ± 2,3*	2464 ± 77*
	после, P2	13,6±2,4	7,97±0,81	34,8±0,9	3062±164
<b>P 1:2</b>		<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
2 сосуда	до, P3	5,7 ± 0,6*	10,40 ± 0,81*	45,2 ± 2,1*	2838 ± 232
	после, P4	16,00±3,3*	10,83±0,26*	40,7±1,9*	3246±63
<b>P 3:4</b>		<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
3 сосуда	до, P5	6,6 ± 0,7*	10,17 ± 0,62*	35,3 ± 1,3*	3770 ± 266*
	после, P6	18,00±0,6*	13,95±0,78*	31,0±0,6*	3668±101
<b>P 5:6</b>		<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

\* — достоверно отличие от показателя в контрольной группе.

Интенсивность окислительного стресса после стентирования оставалась на дооперационном уровне, хотя у пациентов с поражением трех коронарных артерий отмечалось его увеличение содержания МДА в 1,3 раза в динамике, свидетельствуя о тяжести поражения. Указанные сдвиги наблюдались на фоне снижения активности каталазы относительно величин до процедуры на 14 %.

У всех пациентов имело место увеличение количества фибриногена в плазме крови, что является отражением активации свертывающей системы крови и избыточного высвобождения фибриногена из б-гранул тромбоцитов при их активации [10], несмотря на активную антитромботическую терапию. У больных с однососудистым поражением в динамике после стентирования концентрация фибриногена составляла 124 %, а в группе больных

с двухсосудистым поражением — 114 % от уровня до лечения. Отметим, что фибриноген ускоряет агрегацию тромбоцитов, происходящую через связывание друг с другом посредством взаимодействия через с GP IIb / IIIa рецепторы. В совокупности с увеличением концентрации СРБ гиперфибриногемиию можно расценивать как следствие активации системного воспаления. Статистически значимые различия содержания фибриногена до и после стентирования отмечались у пациентов с одно и двухсосудистым поражением, у которых до процедуры его концентрация была либо ниже, либо на уровне контроля, тогда как у больных с тяжелым стенозом трех сосудов концентрация фибриногена достоверно увеличивалась относительно показателя в контрольной группе до 114 % и не измнялась в динамике после стентирования, составив 112 % от контрольного.

Таким образом, в результате стентирования у больных ИБС с макрососудистым поражением 1—2 артерий отмечается усиление воспалительной реакции при стационарном уровне окислительного стресса без его отрицательной динамики при осуществлении процедуры стентирования. У пациентов с трехсосудистым поражением имеет место накопление МДА после стентирования на фоне стабильной гиперфибриногемии, что является серьезным фактором риска тромбоза стента и должно учитываться при ведении соответствующей группы пациентов.

Полученные результаты указывают на то, что процедура стентирования коронарных артерий у всех больных была проведена в неблагоприятных условиях на фоне ОС и напряжения антиоксидантной системы. При этом у больных с тяжелым трехсосудистым поражением после стентирования отмечался срыв адаптационных возможностей антиоксидантной системы в виде снижения активности каталазы в динамике и дальнейшего накопления токсичного МДА. Отметим, что высокая концентрация МДА не только отражает интенсивность окислительного стресса, но и является предиктором таких серьезных повреждений на клеточном уровне, как дезинтеграция митохондрий, увеличение внутриклеточного кальция и потеря мембранного

потенциала [6]. МДА вступает во взаимодействие с молекулами нуклеиновых кислот — пуриновыми основаниями, индуцируя образование различных аддуктов — пиримидино-1,2-альфа-пурин-10(3Н) — деоксирибозы. В составе ДНК можно обнаружить гидроксипропан-деоксигуанозин, образующийся в результате реакции ДНК с акролеином и кротондиальдегидом, генерируемых в результате липопероксидации. Есть сведения о способности МДА инициировать образование ДНК-белковых сшивок (между ДНК и гистонами), при этом МДА сначала связывается с белком. МДА реагирует *in vitro* с первичными аминами с образованием эpsilon-N-2-пропеналь-лизина и может генерировать лизин-лизиновые мостики. Эта реакция наблюдается в апо-В-фракции окисленных липопротеинов (ЛПНП) и имеет значение для их атерогенности. МДА взаимодействует с коллагеном, образуя внутримолекулярные сшивки, что нарушает структуру коллагена сосудистой стенки [6]. Все вышеуказанное свидетельствует о ведущей роли окислительного стресса в поражении любых клеток, в том числе эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, что может существенно ухудшить результаты стентирования.

Полученные результаты диктуют необходимость купирования ОС и обеспечение кардиопротекции у больных ИБС перед стентированием, а также и после него. Ликвидация ОС — это необходимое условие благоприятного результата стентирования коронарных артерий. Особую группу риска при этом составляют пациенты с трехсосудистым поражением коронарных артерий, у которых в постоперационном периоде отмечается интенсификация ОС.

Проведение стентирования в условиях хронического воспаления чревато активацией процесса с неблагоприятными последствиями. В частности, факторы воспаления и цитокины (ИЛ-1, ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8) [3], продуцируемые лейкоцитами АФК, могут усугубить проявления окислительного стресса, способствовать эндотелиальной дисфункции, а также апоптозу кардиомиоцитов и клеток стенок сосудов [7], что ухудшит результаты стентирования. При этом на роль индукторов хронического субклинического

воспаления и ОС при атеросклерозе предлагаются различные факторы: окисленные липопротеины, микроорганизмы (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, цитомегаловирус, возбудители пародонтоза). Однако окончательно вопросы о причине активизации воспалительных маркеров при ишемической болезни сердца еще не решены. У больных ИБС после стентирования коронарных артерий в раннем постоперационном периоде сохраняются, а при многососудистом поражении прогрессируют провоспалительные изменения в организме. Действие этих неблагоприятных факторов нашло отражение в развитии осложнений стентирования в отдаленном периоде.

Удовлетворительный отдаленный результат стентирования наблюдался в 84 % случаев, в 16 % случаев больные обращались повторно в сроки от 6 месяцев до 4 лет после вмешательства по поводу тромбоза и рестеноза ранее установленного стента, а также прогрессирования стеноза и окклюзии других коронарных сосудов. У данной группы больных был установлен высокий провоспалительный статус, проявления окислительного стресса, высокий индекс массы тела (ИМТ), что характеризовало прогрессирование метаболического синдрома (табл. 2).

**Таблица 2.**

**Показатели окислительного стресса у больных ИБС и метаболическим синдромом в отдаленные сроки после стентирования**

<b>Показатели</b>	<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	<b>СРБ, мг/л</b>	<b>МДА, нмоль/л</b>	<b>Каталаза (усл. ед.)</b>	<b>Фибриноген, мг/л</b>
Контрольная группа, P1	22,3±1,3	4,4 ± 0,8	4,66 ± 0,25	19,2 ± 1,8	3294 ± 252
При стенозе стента, P2	32,4±0,9	4,3±1,8	15,44±0,82	43,4±2,1	3614±112
P 1:2	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

В отдаленные сроки при неудовлетворительном результате стентирования отмечена сильная положительная корреляционная связь между показателями СРБ/МДА ( $r=0,7$ ,  $p>0,05$ ); СРБ/лейкоциты ( $r=0,96$ ,  $p>0,05$ ); средняя



положительная корреляционная связь между показателями СРБ/фибриногена ( $r=0,44$ ,  $p>0,05$ ), ИМТ/СРБ ( $r=0,39$ ,  $p>0,05$ )

#### **Выводы.**

1. У больных ИБС после стентирования коронарных артерий в раннем постоперационном периоде сохраняются, а при многососудистом поражении прогрессируют провоспалительные изменения в организме на фоне стационарно-высокого уровня окислительного стресса.

2. В 16 % случаев имеет место неблагоприятный результат стентирования в виде тромбоза и рестеноза ранее установленного стента, а также прогрессирования стеноза и окклюзии других коронарных сосудов, ассоциированные с высоким уровнем провоспалительных маркеров и ОС.

#### **Список литературы:**

1. Баженов Л.Г., Косникова И.В., Хайбуллина З.Р. Маркеры воспаления у больных со стенозом коронарных артерий при различном сочетании компонентов метаболического синдрома // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. — 2013. — № 3. — С. 15—18.
2. Баженов Л.Г., Хайбуллина З.Р., Косникова И.В. Биохимические маркеры воспаления при различных типах поражения коронарных артерий у больных с метаболическим синдромом // Хирургия Узбекистана. — 2013. — № 3. — С. 117—118.
3. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Аксенова Н.Н. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом // Бюллетень сибирской медицины.— 2012.— № 3. — С. 53—58.
4. Переслегина И.А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей // Лабораторное дело. — 1989. — № 11. — С. 20—23.
5. Рыбакова М.Г., Кузнецова И.А. Роль апоптоза в ишемическом повреждении миокарда // Архив патологии. — 2005.— № 67. — С. 23—25.

6. Del Rio D., Stewart A.J., Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*.— 2005.—№ 15.— P. 316—328.
7. McCully J.D., Levitsky S. The mitochondrial K(ATP) channel and cardioprotection // *Ann Thorac Surg*. — 2003. —Vol. 75. № 2. — P. 667—673.
8. Michara M., Uchiyama M., Fukuzava K. Thiobarbituric acid value on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCL4 intoxication, and vitamin E deficiency // *Biochem. Med*.— 1980. Vol. 23. №3.— P. 302—311.
9. Miyamoto S., Rubio M., Sussman M.A. Nuclear and mitochondrial signalling Akts in cardiomyocytes // *Cardiovasc. Res*. — 2009. — Vol. 1. № 82. — P. 272—285.
10. Ramachandran R., Sadofsky L.R., Xiao Y. Inflammatory mediators modulate thrombin and cathepsin-G signaling in human bronchial fibroblasts by inducing expression of proteinase-activated receptor-4 // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. — 2007. Vol. 292. № 3.— P. L788 — L798.