Н.Н. Аверко, А.М. Чернявский, М.В. Викторова, М.Г. Пустоветова*

Динамика показателей клинического статуса и эндотелиальной дисфункции после операции коронарного шунтирования у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе

ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, cpsc@nricp.ru

* ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52

УДК: 616.127–055.2–089.168.1
ВАК 14.01.05

Поступила в редакцию 27 октября 2010 г.

© Н.Н. Аверко, А.М. Чернявский, М.В. Викторова, М.Г. Пустоветова, 2011

Цель: выявить особенности клинического статуса и показателей эндотелиальной дисфункции после коронарного шунтирования у женщин с ишемической болезнью сердца, оперированных в периоде физиологической менопаузы. У 80 женщин с ИБС, оперированных в постменопаузе (I группа), и 20 женщин в репродуктивном периоде (II группа) проведен сравнительный анализ клинических показателей в комплексе с параметрами липидного спектра, антиоксидантной системы и эндотелиальной дисфункции – оксида азота, эндотелина, фактора Виллебрандта, на предоперационном и послеоперационном этапах (7–14-е сутки после операции). Клинический статус женщин с ИБС, направленных на операцию коронарного шунтирования в постменопаузе, отличался от аналогичного статуса женщин с ИБС репродуктивного периода достоверно большей частотой тяжелых функциональных классов стенокардии (III–IV CCS), метаболического синдрома, сопутствующей цереброваскулярной и аритмической патологии. Среднегрупповые показатели оксида азота и антиоксидантной системы были достоверно ниже должных величин и показателей у женщин репродуктивного периода, что в комплексе с достоверным преобладанием показателей эндотелина и фактора Виллебрандта свидетельствует о более выраженной эндотелиальной дисфункции у женщин с эстрогенодефицитом. На 7–14-е сутки после операции сердечно-сосудистые осложнения наблюдались только у женщин в постменопаузе и были представлены различными формами цереброваскулярной недостаточности и нарушениями ритма. Показатели оксида азота после операции возросли в обеих группах с достоверным преобладанием в первой, содержание эндотелина снизилось, а фактора Виллебрандта увеличилось в обеих группах без достоверного межгруппового различия. Полученные результаты позволяют считать постменопаузу у женщин с ИБС фактором риска цереброваскулярных и аритмических осложнений после операции коронарного шунтирования и обосновывают целесообразность коррекции лечебной и реабилитационных программ у данной категории оперированных больных включением церебральных протекторов, гипотензивных препаратов, уменьшающих дисфункцию эндотелия, антиоксидантов, кардиометаболической и антиаритмической терапии.
Ключевые слова: постменопауза; цереброваскулярные осложнения; эндотелиальная дисфункция; коронарное шунтирование.

Среди методов хирургического лечения ишемической болезни сердца в настоящее время лидирует коронарное шунтирование (КШ). Дальнейшее повышение эффективности хирургического лечения требует выделения клинических групп, наиболее неблагоприятных в прогностическом плане, с тем чтобы внести коррективы в существующие профилактические и реабилитационные программы. Повышение риска заболевания ишемической болезнью сердца у женщин во время постменопаузы, нарастание у них тяжести заболевания и частоты осложнений [1, 3] позволяют предположить определенные клинические и метаболические особенности течения послеоперационного периода после коронарного шунтирования.

Тесные взаимосвязи эстрогенодефицита с параметрами дисфункции эндотелия, являющейся фактором инициации и прогрессирования атеросклероза [6], обосновывают комплексное рассмотрение динамики показателей клинического статуса и эндотелиальной дисфункции до и после коронарного шунтирования у женщин, оперированных в постменопаузе.

Цель исследования – выявить особенности динамики клинического статуса и показателей эндотелиальной дисфункции после коронарного шунтирования

у женщин с ишемической болезнью сердца, оперированных в периоде физиологической постменопаузы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 100 женщин с ИБС, оперированных в НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина в период с 2005 г. по 2008 г. Всем больным выполнялось хирургическое лечение ИБС – прямая реваскуляризация миокарда методом аорто- или маммарокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. У 80 больных операция выполнялась в периоде постменопаузы (I группа – основная) и у 20 женщин – в репродуктивном периоде (II группа – контрольная).

Проведено изучение клинических показателей в комплексе с параметрами липидного спектра, антиоксидантной системы и эндотелиальной дисфункции – оксида азота, эндотелина, фактора Виллебрандта на предоперационном и госпитальном послеоперационном этапах (7–14-й день после операции). Исследование липидного спектра крови проводили на биохимическом анализаторе Konelab-20 (Финляндия).

Антиоксидантную активность сыворотки крови определяли на биохемилюминометре «Скиф-0306» (СКТБ «Наука», Красноярск). Количественное определение фактора Виллебрандта проводилось фотоэлектрометрическим методом. Концентрация NO в сыворотке крови определялась с помощью реакций Грисса со спектрофотометрической оценкой. Эндотелин определяли методом иммуноферментного анализа по инструкции тест-системы.

Возраст больных, включенных в исследование, колебался от 37 до 64 лет, составляя в среднем 56,0 лет. Среднегрупповой показатель возраста женщин, оперированных в постменопаузе – 58,7±3,2 лет, в репродуктивном периоде – 46,2±3,8 лет.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с применением корреляционного анализа и t-критерия Стьюдента. Определялись следующие величины: среднее арифметическое значение (M), средняя ошибка среднего арифметического значения (m) и t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p<0,05$. Все математические расчеты и вычисления статистических показателей проводились с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (США) for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перед операцией сравнение показателей весо-ростового индекса массы тела (ИМТ – индекс Кетле) в выделенных группах показало преобладание лиц с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9) и ожирением (ИМТ 30 и более) у больных первой группы и, напротив, преобладание лиц с низкой (ИМТ 15,0–19,9) и нормальной массой тела (ИМТ 20,0–24,9) во второй группе (табл. 1). Общее количество женщин с избыточным весом и ожирением, находящихся в постменопаузе (I группа), составило 91,2% (n = 73) против 70,0% (n = 14) ($p<0,05$) у женщин репродуктивного периода (II группа).

Артериальная гипертензия, выявленная в общем массиве обследованных женщин у 88 больных (88,0%) обеих групп, различалась по частоте в первой и второй группах. Так, в первой группе ее частота составила 90,0% (n = 72), превышая в 1,3 раза частоту АГ во второй группе, где она диагностирована у 80,0% больных (n = 16) ($p>0,05$). По степени АГ достоверных различий в группах не выявлено (табл. 1). Следует отметить в обеих группах преобладание высокой АГ (III степени), частота которой составляла 73,6% (n = 53) и 75,0% (n = 12) соответственно в первой и второй группах (табл. 1).

Из 88 больных обеих групп с артериальной гипертензией ЭКГ критерии гипертрофии миокарда левого желудочка отмечены у 27 (30,7%) больных. При этом у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе (I группа) частота гипертрофии миокарда ЛЖ составила 33,3 % (n = 24), в то время как у больных контрольной группы она была в 2,2 раза меньше и составляла 15,0% (n = 3) ($p<0,05$) (табл. 1).

Стенокардия наблюдалась с близкой частотой у больных первой и второй групп, составляя 93,8% (n = 75) и 90,0% (n = 18) соответственно (табл. 1). Наиболее тяжелые классы стенокардии (III и IV по CCS) чаще наблюдались у женщин в постменопаузе (I группа), составляя 92,1% (n = 69) против 77,9% (n = 14) ($p<0,05$) у женщин репродуктивного возраста (II группа) (табл. 1).

Частота нарушений ритма преобладала в первой группе (15%, n = 12), превышая соответствующий показатель во второй группе в три раза (5,0%, n = 1) ($p<0,05$), при этом выявлено преобладание в первой группе мерцательной аритмии среди других видов аритмий (66,6%, n = 8) (табл. 2).

Только у женщин в постменопаузе (I группа) наблюдались различные формы хронической цереброваскулярной недостаточности – остаточные явления нарушения мозгового кровообращения у 7,5% больных (n = 6), транзиторные ишемические атаки в 1,3% случаев (n = 1), дисциркуляторная энцефалопатия у 5,0% больных (n = 4) (табл. 2).

Сахарный диабет второго типа в 1,3 раза встретился чаще у больных первой группы, составив 40,0% (n = 32) против 30,0% (n = 6) у больных второй группы ($p<0,05$).

При рассмотрении показателей липидного метаболизма выявлены более высокие по сравнению с нормой концентрационные показатели липидного спектра у больных обеих групп. Однако в группе женщин, находящихся в постменопаузе, атерогенные показатели липидного спектра имели тенденцию к большей степени выраженности, чем у женщин репродуктивного периода (см. табл. 1).

Таблица 1
Исходные показатели клинического статуса и атерогенных липидов в сыворотке крови у больных в постменопаузе и репродуктивном периоде

Показатель		Число больных (n = 100)				p
		I группа (n = 80) Постменопауза		II группа (n = 20) Репродуктивный период		
		n	%	n	%	
Весо-ростовой показатель (ИМТ, кг/м²)	15–19,9	1	1,3	1	5,0	p>0,05
	20–24,9	6	7,5	5	25,0	p<0,05
	25–29,9	28	35,0	4	20,0	p>0,05
	30–39,9	45	56,2	9	45,0	p>0,05
	>40			1	5,0	
	Всего	80	100,0	20	100,0	
Артериальная гипертензия (%)	Общая частота	72	90,0	16	80,0	p>0,05
	Вторая степень	19	26,4	4	25,0	p>0,05
	Третья степень	53	73,6	12	75,0	p>0,05
Гипертрофия миокарда левого желудочка (ЭКГ)		24	33,3	3	15,0	p<0,05
Стабильная стенокардия	Общая частота	75	93,8	18	90,0	p>0,05
	ФК I	1	1,3	–	–	
	ФК II	4	5,3	3	16,7	p<0,05
	ФК III	61	81,4	10	55,7	p<0,05
	ФК IV	8	10,7	4	22,2	p>0,05
Липопротеиды (ммоль/л) M±m	Общий холестерин (<5,2)	6,0±1,5		5,7±1,2		p>0,05
	ХС-ЛПНП (2,0–3,4)	3,9±1,6		3,7±1,2		p>0,05
	Триглицериды (0,4–1,9)	2,2±1,2		1,8±0,6		p>0,05

Таблица 2
Частота показателей клинического статуса до и после коронарного шунтирования у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе и репродуктивном периоде

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, МА – мерцательная аритмия, a-v – атриовентрикулярная

Клинический показатель		Перед операцией		7–14-й день после операции	
		Постменопауза n = 80	Репродуктивный период n = 20	Постменопауза n = 80	Репродуктивный период n = 20
Группа		1	2	3	4
Нарушения ритма сердца (%)	ЖЭ	16,7 (n = 2)	100,0 (n = 1)	0	0
	МА	66,6 (n = 8)	0	100,0 (n = 7)	0
	a-v блокада	16,7 (n = 2)	0	0	0
	Всего	15,0 (n = 12)	5,0 (n = 1)	8,8 (n = 7)	0
Нарушения мозгового кровообращения	ДЭ	5,0 (n = 4)	0	1,3 (n = 1)	0
	ТИА	1,3 (n = 1)	0	1,3 (n = 1)	0
	ОНМК	7,5 (n = 6)	0	1,3 (n = 1)	0
	Всего	13,8 (n = 11)	0	3,8 (n = 3)	0

Выявленное у включенных в обследование женщин с ИБС сочетание избыточной массы тела и ожирения, артериальной гипертензии, атерогенных сдвигов липидного спектра и сахарного диабета второго типа позволило диагностировать метаболический синдром (ВОЗ, 1998) у 38 пациенток (38%). При этом отмечено преобладание в 1,3 раза частоты метаболического синдрома у больных, находящихся в постменопаузе (I группа – 40,0%, n = 32, II группа – 30,0%, n = 6) (p<0,05).

Показатель содержания в крови оксида азота у больных первой группы был ниже нормы и достоверно ниже соответствующего показателя во второй группе (табл. 3). Содержание вазоконстриктора эндотелина, повышенное в обеих группах, было в 2,1 раза больше у женщин в постменопаузе (p<0,05), чем в группе репродуктивного периода (табл. 3).

Показатель фактора Виллебрандта, являющийся верифицированным маркером дисфункции эндотелия, в первой группе превы-

Таблица 3
Динамика показателей эндотелиальной дисфункции и антиоксидантной системы после операции коронарного шунтирования у женщин в постменопаузе и репродуктивном периоде

Показатель	Перед операцией		После операции	
	постменопауза n = 80	репродуктивный период n = 20	постменопауза	репродуктивный период
Группа	1	2	3	4
Оксид азота (7,0 и более, мМ/мл)	4,7±0,9	9,4±0,5* 1–2	6,2±0,8	10,3±0,5* 3–4
Эндотелин (<0,5 пкг/мл)	1,7±0,3	0,81±0,04* 1–2	1,5±0,3	0,75±0,03* 3–4
Фактор Виллебрандта (80 – 120%)	123,3±6,5	102,3±5,4* 1–2	127,1±4,5	112,5±4,4
Антиоксидантная система (1,7 и >, у.е.)	1,5±0,2	1,9 ±0,1* 1–2	1,8±0,1	2,1±0,1

** p<0,05*

шал верхнюю границу нормы и достоверно превосходил аналогичный показатель во второй группе (табл. 3).

Уровень антиоксидантной защиты у женщин с ИБС в постменопаузе был достоверно ниже по сравнению с должными значениями и аналогичными показателями у женщин с ИБС, находящихся в репродуктивном периоде, у которых данный показатель был в пределах нормы (табл. 3).

На 7–14-е сутки после операции возвратная стенокардия отсутствовала у больных обеих групп.

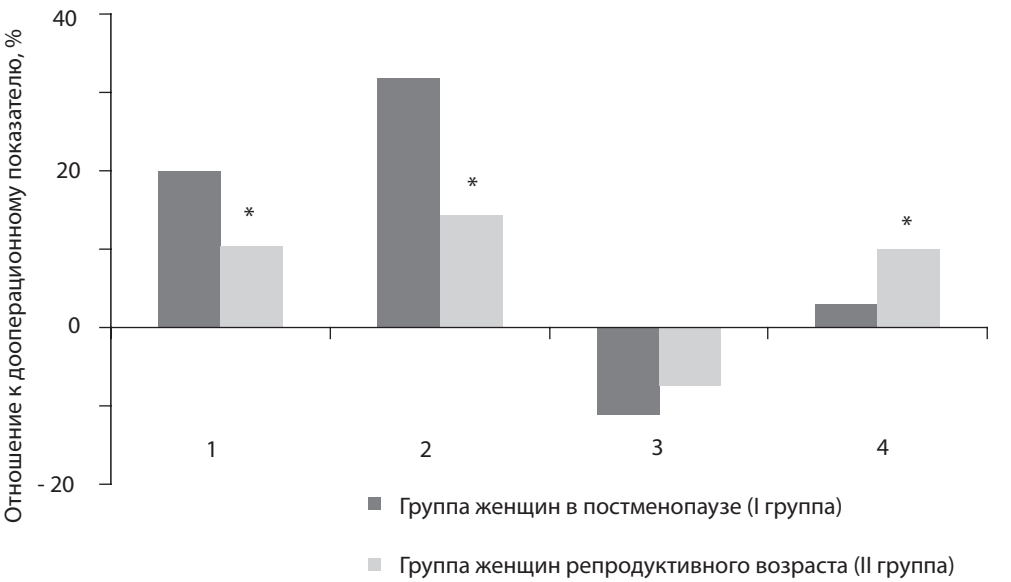
Послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения наблюдались только у женщин, оперированных в постменопаузе, и были представлены нарушениями ритма – мерцательной аритмией (8,8%, n = 7) и различными формами цереброваскулярной недостаточности (3,8%, n = 3) – острым нарушением мозгового кровообращения (1,3%, n = 1), транзиторными ишемическими атаками (1,3%, n = 1), дисциркуляторной энцефалопатией I степени. Послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у женщин, оперированных в репродуктивном периоде, не наблюдалось (см. табл. 2).

После операции показатели оксида азота возросли в обеих группах, но преимущественно у больных в постменопаузе – на 31,9% против 14,4 % группы женщин репродуктивного периода (табл. 3, рисунок). Содержание эндотелина снизилось в первой группе на 11,2%, во второй на 7,4%. Концентрация в крови фактора Виллебрандта увеличилась в обеих группах без достоверного межгруппового различия (табл. 3, рисунок).

Показатели антиоксидантной активности после операции недостоверно возросли в обеих группах больных, при этом у больных ИБС в постменопаузе (I группа) в 1,9 раза больше, чем во второй (табл. 3, рисунок).

Динамика показателей антиоксидантной активности и эндотелиальной дисфункции после операции коронарного шунтирования у первой и второй групп больных.

** p <0,05*
1 – антиоксидантная активность
2 – оксид азота
3 – эндотелин
4 – фактор Виллебрандта



ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показывают, что женщины с ишемической болезнью сердца, направленные на операцию коронарного шунтирования в периоде физиологической постменопаузы, исходно отличаются достоверно большей частотой тяжелых (III и IV) функциональных классов стенокардии, достоверно чаще встречающимися избыточной массой тела и ожирением, гипертрофией миокарда левого желудочка, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, нарушениями ритма и сопутствующей цереброваскулярной патологией.

Полученные данные не противоречат концепции кардиопротективного влияния эстрогенов, их способности предотвращать и задерживать прогрессирование атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии, нарушений ритма [5, 10, 12].

Экспериментально установлено, что эстрогенодефицит приводит к усилению выработки свободных радикалов, дисфункции эндотелия [4, 8, 11], угнетению антиоксидантной защиты [9, 11], что созвучно с полученными нами данными о более низких исходных показателях оксида азота и антиоксидантной системы, более высоких показателях эндотелина и фактора Виллебрандта у женщин с ИБС, оперируемых в постменопаузе, по сравнению с женщинами репродуктивного периода.

Кардиохирургическое вмешательство как острый дистресс сопровождается прооксидантной активацией [2, 7]. Увеличение после операции содержания оксида азота, в 2,2 раза более выраженное у женщин, оперированных в постменопаузе, может свидетельствовать о его функциональной многоликости, способности NO выступать не только в качестве эндотелийзависимого вазодилататора, но и антиоксиданта с ангиопротекторным действием, который представляет химический барьер, защищающий эндотелий от окислительного повреждения активными метаболитами кислорода. Реакция оксида азота с супероксидным анионрадикалом с образованием пероксинитрита считается основной в инактивации NO. Таким образом, биохимические превращения оксида азота в пероксинитрит с агрессивным участием последнего в окислении ЛПНП раскрывают смысловое значение увеличения концентрации NO в процессе оксидативного стресса в тесной взаимосвязи с механизмами последующей дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза. Так, в условиях послеоперационного оксидативного стресса вначале осуществляется защитная роль увеличения концентрации оксида азота, которая затем с образованием пероксинитрита трансформируется в фактор повреждения эндотелиоцитов. В этом контексте более низкая концентрация NO, наблюдаемая после операции у второй группы женщин, вносит вклад в выживаемость эндотелиоцитов у больных с сохранной эстрогенной функцией, а более высокая концентрация NO после операции у женщин с эстрогенодефицитом индуцирует их повреждение, усугубляя дисфункцию эндотелия и стимулируя после операции развитие атеросклероза у женщин, оперированных в постменопаузе.

Реваскуляризирующий эффект операции коронарного шунтирования купирует явления коронарной недостаточности, но цереброваскулярная недостаточность после операции продолжает прогрессировать у женщин обеих групп, при этом темп и выраженность ее нарастания преобладают у женщин, оперированных в постменопаузе, о чем свидетельствуют наблюдаемые только у них послеоперационные цереброваскулярные осложнения и более выраженные показатели эндотелиальной дисфункции.

ВЫВОДЫ

1. Клинический статус у женщин с ишемической болезнью сердца, направленных на операцию коронарного шунтирования в периоде физиологической постменопаузы, отличается от аналогичного статуса у женщин с ИБС репродуктивного периода достоверно большей частотой тяжелых функциональных классов стенокардии (III–IV CCS), избыточной массы тела и ожирения, сахарного диабета второго типа, гипертрофии левого желудочка, метаболического синдрома, сопутствующей цереброваскулярной и аритмической патологии.

2. У женщин, оперируемых в постменопаузе, исходные среднегрупповые показатели оксида азота и антиоксидантной системы достоверно ниже должных величин и показателей в группе женщин репродуктивного периода, что в комплексе с достоверно преобладающими показателями эндотелина и фактора Виллебрандта свидетельствует о более выраженной эндотелиальной дисфункции у женщин с эстрогенодефицитом.

3. В отличие от женщин, оперированных в репродуктивном периоде, только у больных в постменопаузе после операции наблюдались цереброваскулярные и аритмические осложнения. Концентрационные показатели оксида азота в крови и параметры антиоксидантной системы после операции возросли в обеих группах с преобладанием у женщин в постменопаузе, отражая адаптивный характер метаболических реакций в ответ на прооксидантную активацию, вызванную экстремальными факторами операционного стресса.

4. Полученные данные позволяют считать постменопаузу фактором риска различных форм цереброваскулярной и аритмической патологии, обосновывая целесообразность коррекции лечебной и реабилитационной программ у данной категории оперированных больных включением церебральных протекторов, антиоксидантов, препаратов, уменьшающих дисфункцию эндотелия, кардиометаболической и антиаритмической фармакотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куимов А.Д. Инфаркт миокарда у женщин. Новосибирск: «Наука», 2006. С. 131.
2. Молчанов А.В., Галактионова Л.П. Способ определения прооксидантной активности биологического материала // Патент на изобретение. №97101937/14 (002066). 1997.
3. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. с соавт. // Сердце. 2003. № 6. С. 300–304.
4. Carr M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. V. 88 (Suppl. 6). P. 2404–2411.
5. Knopp R. et al. // Aterosclerosis. 1994. V. 110. P. 383–391.
6. Rossi R. et al. // Diabetes Care. 2005. V. 28. P. 702–707.
7. Siegrist J. et al. // Eur. Heart. J. 1992. V. 13. Suppl. D. P. 89–95.
8. Signorelli S.S. et al. // 2001. V. 39 (Suppl. 1.). P. 39–42.
9. Sterhlow K. et al. // Circ. Res. 2003. V. 93 (Suppl. 2). P. 170–177.
10. Sullivan J. et al. // Arch. Intern. Med. 1990. V. 150. P. 2557–2562.
11. Wassman S. et al. // Circulation. 2001. V. 103. (Suppl. 3). P. 435–441.
12. Yaspard V. et al. // Maturities. 1995. V. 21. P. 171–178.

Аверко Нина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Чернявский Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, руководитель центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Викторова Марина Владимировна – врач-кардиолог дежурной службы ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Пустоветова Мария Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).