

Эндотелиальная дисфункция и прогноз после интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией

М.В. Казак*, Н.А. Суховой, М.Г. Омеляненко, И.К. Томилова, Е.Л. Алексахина, В.Г. Плеханов¹, С.В. Романчук²

ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»; ¹ОГУЗ «Ивановская областная клиническая больница»; ²ОГУЗ «Ивановский областной кардиодиспансер». Иваново, Россия

Endothelial dysfunction and prognosis after coronary interventions in patients with coronary heart disease and arterial hypertension

M.V. Kazak*, N.A. Sukhovey, M.G. Omelyanenko, I.K. Tomilova, E.L. Aleksakhina, V.G. Plekhanov¹, S.V. Romanchuk²

Ivanovo State Medical Academy; ¹Ivanovo Region Clinical Hospital; ²Ivanovo Region Cardiology Dispanser. Ivanovo, Russia

Цель. Оценить влияние эндотелиальной дисфункции (ЭД) на прогноз после интервенционных вмешательств (ИВ) у пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. Обследованы 142 больных ИБС и 64 донора крови — контрольная группа (гр.) — ГК. I гр. — пациенты с хронической ИБС, перенесшие ИВ 5-8 лет назад; из них подгруппы А и Б — с благоприятным и неблагоприятным прогнозом после ИВ; II гр. — пациенты с хронической ИБС и консервативным лечением; III и IV гр. — пациенты с инфарктом миокарда (ИМ), с ИВ или консервативным лечением. Для оценки ЭД определяли сумму нитратов и нитритов (NOx), нитраты (NO₃⁻), цитруллин (LC), аргинин (LA), десквамированные эндотелиоциты (DE).

Результаты. Концентрации NO₃⁻, LA и DE или NOx, LC и DE в плазме сформировали один действующий фактор — интегральный показатель эндотелиальной дисфункции (ИПЭД). Показатели ЭД в I и II гр. не различались, ИПЭД приближался к 0. По сравнению с I гр. в IV гр. наблюдалось снижение NOx и LC и увеличение DE, ИПЭД резко снижался; в III гр. повышались NOx и LC, ИПЭД повышался. Исходно в подгруппе А vs подгруппы Б DE была ниже. Через 5-8 лет после ИВ в подгруппе А выявлялась повышенная продукция NO и меньшая DE. ИПЭД выявил достоверно более выраженную ЭД у пациентов подгруппы Б исходно и в последующем.

Заключение. Определен ИПЭД. У больных хронической ИБС вне зависимости от тактики лечения наблюдалась компенсированная ЭД. При ИМ происходила декомпенсация системы NO-эндотелий с быстрым восстановлением после ИВ. У пациентов с неблагоприятным прогнозом после ИВ ЭД была более выражена по сравнению с пациентами с благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, ангиопластика и стентирование коронарных артерий.

Aim. To assess the effects of endothelial dysfunction (ED) on the post-coronary intervention (CI) prognosis in patients with acute and chronic coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, the study included 142 CHD patients and 64 blood donors (control group, CG). Group I included patients with chronic CHD, who underwent CI 5-8 years ago (sub-groups A and B included, respectively, patients with good and poor post-CI prognosis). Group II included patients with chronic CHD, treated conservatively. Group III and IV, respectively, included patients with myocardial infarction (MI), treated by CI or conservatively. ED assessment was performed, using the levels of nitrates and nitrites (NOx), nitrates only (NO₃⁻), citrulline (LC), arginine (LA), and desquamated endotheliocytes (DE).

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: mvkazak@rambler.ru

[Казак М.В. — ассистент, аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, Суховой Н.А. — ассистент кафедры, Омеляненко М.Г. — ассистент кафедры, Томилова И.К. — доцент кафедры общей и биоорганической химии, заведующая биохимической лабораторией, Алексахина Е.Л. — доцент кафедры общей и биоорганической химии, ¹Плеханов В.Г. — зам. главного врача по параклинической службе, заведующий Центром интервенционной кардиологии и кардиохирургии, ²Романчук С.В. — главный врач]

Results. Plasma concentrations of NO_3^- , LA, and DE, or NO_x , LC, and DE comprised one integral parameter of endothelial dysfunction (EDIP). In Groups I and II, EDIP levels were similar and close to 0. Compared to Group I, Group IV demonstrated a decrease in NO_x and LC, DE increase, and a substantial EDIP reduction. In Group III, NO_x and LC levels, as well as EDIP, were increased. At baseline, Group I subgroup A had lower DE levels than subgroup B. Five-eight years after CI, subgroup A demonstrated increased NO production and reduced endothelial desquamation. Based on EDIP values, subgroup B had significantly more pronounced ED, both at baseline and after CI.

Conclusion. A complex index EDIP was developed. In patients with chronic CHD, ED was compensated regardless of therapeutic strategy. In MI patients, decompensation of the NO-endothelium system was followed by its relatively fast post-CI recovery. Among individuals with poor post-CI prognosis, ED was manifested to a greater extent than in patients with good prognosis.

Key words: Coronary heart disease, arterial hypertension, endothelial dysfunction, angioplasty and coronary artery stenting.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) прочно занимают ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являясь одной из основных причин утраты трудоспособности и смертности населения [9,12,15]. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что наличие АГ существенно ухудшает прогноз жизни, в первую очередь за счет увеличения риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) и мозгового инсульта (МИ) [9,12].

Использование современных лекарственных средств улучшило результаты медикаментозной терапии ИБС. В то же время возможности консервативного лечения представляются достаточно ограниченными [15,20]. В настоящее время широко используемыми и высокоэффективными методами лечения ИБС стали интервенционные вмешательства (ИВ), такие как чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и стентирование коронарных артерий (КА) [15,20,28]. Несмотря на то, что технологии и методики ИВ постоянно совершенствуются, частота коронарных осложнений ЧТКА и стентирования остается примерно на одном уровне [15]. В настоящее время считают, что ИВ при стабильной ИБС значительно улучшают качество жизни, существенно не влияя на отдаленный прогноз. По данным исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Guideline-driven drug Evaluation), ЧТКА как начальная стратегия у больных стабильной ИБС не снижает риск смерти или сердечно-сосудистых событий (ССС) [28]. Однако положительный эффект ИВ при острых формах ИБС не вызывает сомнения [20].

Исследования, проведенные за последние десятилетия, существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов в развитии ССЗ [2,8,12,19]. Существует множество подтверждений того, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет важную роль в развитии осложнений ИБС и АГ. Было установлено, что ЭД КА является предиктором прогрессирования заболевания и развития осложнений у пациентов с ИБС, а прогностическая значимость ЭД не зависит от традиционных факторов риска [19,29]. На большом контингенте больных ИБС в рамках исследования EUROPA (European trial on

Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) было продемонстрировано положительное значение медикаментозной коррекции ЭД для прогноза заболевания [21]. Была показана роль ЭД в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [10,11]. У пациентов с ишемическим МИ выявлено снижение суммарной концентрации нитратов и нитритов в плазме крови, нарушение системы гемостаза, эндотелий-зависимой вазодилатации [3,6]. Таким образом, ЭД может являться фактором, ухудшающим течение и прогноз ИБС и АГ.

Исследования, посвященные роли ЭД в патогенезе ССС у пациентов, перенесших ИВ, немногочисленны и касаются в основном ближайших осложнений. Не разработан системный подход к оценке ЭД у пациентов с ИБС. Не проводилось длительного динамического наблюдения за состоянием эндотелия и течением заболевания у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС после ИВ. В литературе нет единого понимания эволюции ИБС после ИВ и осмысления роли ЭД в этом процессе.

Цель — оценить влияние ЭД на прогноз после ИВ у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС в сочетании с АГ.

Материал и методы

Исследование проводили на базе ОГУЗ “Ивановской областной клинической больницы” за период 2001–2010 гг. После стационарного лечения больные наблюдались в поликлинике ОГУЗ “Областного кардиодиспансера”. Критерии отбора больных: установленный диагноз ИБС; наличие в анамнезе АГ; возраст больных < 59 лет. Критерии не включения: симптоматические АГ, злокачественные новообразования; заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации; аутоиммунные и эндокринные заболевания; диффузные заболевания соединительной ткани; наличие в анамнезе органических заболеваний, травм головного мозга и эписиндрома.

Верификация диагноза у пациентов, включенных в исследование, была проведена на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных с учетом соответствующих классификаций ИБС и АГ, а также результатов коронароангиографии. Дополнительно оценивалось функциональное состояние эндотелия. Все исследования по оцен-

Таблица 1

Показатели эндотелиальной функции у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС в зависимости от консервативной или оперативной тактики ведения ($M \pm m$)

Показатель	I гр. (n=74)	II гр. (n=23)	III гр. (n=25)	IV гр. (n=20)	КГ (n=31)	p
NOx, мкмоль/л	189,9±9,6	192,0±10,1	215,3±9,8	164,2±10,8	204,47±8,1	p (K-I, II, III, IV) < 0,05 p (I-II) > 0,05 p (III-IV) < 0,05 p (I, II-III, IV) < 0,05 p (K-I, II, IV) < 0,05 p (K-III) > 0,05
LC, ммоль/л	4,53±0,48	4,63±0,56	5,12±0,48	3,90±0,42	5,80±0,45	p (I-II) > 0,05 p (III-IV) < 0,05 p (I, II-III, IV) < 0,05 p (K-I, II, III, IV) < 0,05 p (I-II) > 0,05
DE, кл.	7,7±0,9	7,5±1,1	9,3±0,8	12,4±1,1	3,16±0,7	p (III-IV) < 0,05 p (I, II-III) > 0,05 p (I, II-IV) < 0,05

Примечание: I гр. — пациенты с хроническими формами ИБС, перенесшие ИВ на протяжении предыдущих 5-8 лет; II гр. — пациенты с хроническими формами ИБС, получавшие только консервативную терапию; III гр. — пациенты с ИМ, перенесшие ИВ в первые сут. заболевания; IV гр. — пациенты с ИМ, получавшие только консервативную терапию; p — достоверность различий между гр.

Таблица 2

Исходное состояние эндотелиальной функции у пациентов с хроническими формами ИБС (I гр.), перенесших ИВ 5-8 лет назад, в зависимости от последующего течения заболевания ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппа А (n=28)	Подгруппа Б (n=56)	ГК (n=33)	p
NO ₃ , ммоль/л	1,80±0,14	1,52±0,13	2,11±0,18	p (K-IA) < 0,05 p (K-IB) < 0,05 p (IA-IB) > 0,05
LA, мкмоль/л	1,90±0,17	1,56±0,16	5,69±0,17	p (K-IA) < 0,05 p (K-IB) < 0,05 p (IA-IB) > 0,05
DE, кл.	8,30±0,6	9,87±0,7	3,16±0,9	p (K-IA) < 0,05 p (K-IB) < 0,05 p (IA-IB) < 0,05

Примечание: подгруппа А — пациенты с благоприятным прогнозом; подгруппа Б — пациенты с неблагоприятным прогнозом после ИВ; p — достоверность различий между гр.

ке маркеров ЭД выполнялись в утренние часы, натощак, с исключением курения, употребления крепкого чая, кофе, чрезмерных физических нагрузок, приема всех лекарственных средств (ЛС). Для нитратов, β-адреноблокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента свободный промежуток составлял ≥ 24 ч. Всем обследуемым объяснялась необходимость строгого соблюдения безнитратной диеты в течение 3 сут. до исследования [7,27]. Пациентам с ОИМ исследование маркеров ЭД проводили на 5 сут. заболевания.

На начальном этапе для оценки функционального состояния эндотелия определяли содержание нитрат-ионов (NO₃⁻), L-аргинина (LA) и десквамированных эндотелиоцитов (DE) в плазме крови пациентов. Для определения содержания NO₃⁻ в плазме, после предварительного осаждения белков сульфатом цинка, применяли потенциометрический метод [16]. В качестве электрода сравнения использовали хлор-серебряный электрод, индикаторный электрод — ионоселективный. Определение концентрации LA в плазме проводилось методом тонкослойной ионообменной хроматографии. Подсчет DE проводился по методу Hladovec J. [25].

В дальнейшем для оценки эндогенной продукции NO в плазме крови пациентов определялись суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов (NOx) и L-цитруллин (LC). Для определения NOx предварительно плазма крови депротеинизировалась с помощью этанола, нитраты восстанавливались до нитритов в реакции с хлоридом ванадия. Содержание нитритов в плазме крови оценивалось по методике Грисса спектрофотометрически при длине волны 540 нм [7,26]. Для определения концентрации LC в плазме крови использован метод, основанный на реакции остатков LC с диацетилмоноксидом в присутствии разбавленной серной кислоты и хлористого железа. Оптическая плотность полученного окрашенного комплекса измерялась на спектрофотометре при длине волны 464 нм [14]. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвука при выполнении пробы с реактивной гиперемией [21]. Диаметр плечевой артерии оценивали через 1 мин. после декомпрессии и в случае прироста показателя < 10 % относительно исходного значения или развития вазоконстрикции пробу считали положительной.

Таблица 3

Состояние эндотелиальной функции у пациентов с хроническими формами ИБС (I гр.) через 5-8 лет после ИВ в зависимости от течения заболевания (M±m)

Показатель	Подгруппа А (n=28)	Подгруппа Б (n=56)	ГК (n=33)	p
NOx, мкмоль/л	192,13±7,6	172,55±7,9	204,47±8,1	p (К-IA) < 0,05 p (К-IB) < 0,05 p (IA-IB) < 0,05
LC, ммоль/л	5,32±0,52	4,10±0,49	5,80±0,45	p (К-IA) > 0,05 p (К-IB) < 0,05 p (IA-IB) < 0,05
DE, кл.	6,65±0,7	8,22±0,8	3,16±0,7	p (К-IA) < 0,05 p (К-IB) < 0,05 p (IA-IB) < 0,05

Примечание: подгруппа А — пациенты с благоприятным прогнозом после интервенционного вмешательства; подгруппа Б — пациенты с неблагоприятным прогнозом после интервенционного вмешательства; p — достоверность различий между группами.

Исследование было сравнительным, нерандомизированным, этапным, проспективным, открытым. На первом этапе в 2001-2005 гг. были обследованы 250 пациентов с различными формами ИБС в сочетании с АГ. Для участия во втором этапе исследования были отобраны 96 пациентов, которым на первом этапе выполнялось ИВ. Откликнулись на приглашение принять участие в исследовании, и были обследованы повторно 74 пациента, которые и составили I группу (гр.) наблюдения.

На втором этапе (2008-2010 гг.) было проведено одномоментное, сравнительное исследование состояния эндотелиальной функции в зависимости от формы ИБС и тактики ведения пациентов. Для этого были выделены следующие гр. больных, статистически значимо не различавшиеся по полу и возрасту:

— гр. I — 74 пациента с хроническими формами ИБС в сочетании с АГ, перенесших ИВ на протяжении предыдущих 5-8 лет, средний возраст 54,7±1,2 лет (44-59 лет), среди них мужчин — 53 (72 %), женщин — 21 (28 %);

— гр. II — 23 пациента с хроническими формами ИБС в сочетании с АГ, получавших только консервативную терапию, средний возраст 57,8±1,8 лет (45-59 лет), среди них мужчин — 13 (57 %), женщин — 10 (43 %);

— гр. III — 25 пациентов с ОИМ на фоне АГ, перенесших ИВ в первые сутки заболевания, средний возраст 54,9±1,4 лет (42-59 лет), среди них мужчин — 17 (68 %), женщин — 8 (32 %);

— гр. IV — 20 пациентов с ОИМ на фоне АГ, получавших только консервативную терапию, средний возраст 56,8±1,4 лет (39-59 лет), среди них мужчин — 13 (65 %), женщин — 7 (35 %).

На третьем этапе для более детальной оценки эндотелиальной функции в динамике и ее влияния на отдаленный прогноз заболевания пациенты I гр. были разделены на две подгруппы в зависимости от последующего течения заболевания:

— подгруппа А — пациенты с благоприятным прогнозом (n=28), средний возраст 53,8±1,9 лет, у которых после ИВ за период наблюдения не отмечено развитие ССС: ИМ, госпитализация по поводу ОКС, повторное ИВ; стенокардия отсутствовала или была < II функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (что не ограничивало серьезно бытовую и социальную активность);

— подгруппа Б — пациенты с неблагоприятным прогнозом (n=46), средний возраст 55,6±2,1 лет, у которых

после ИВ за период наблюдения отмечено хотя бы одно ССС или рецидив стенокардии напряжения III-IV ФК.

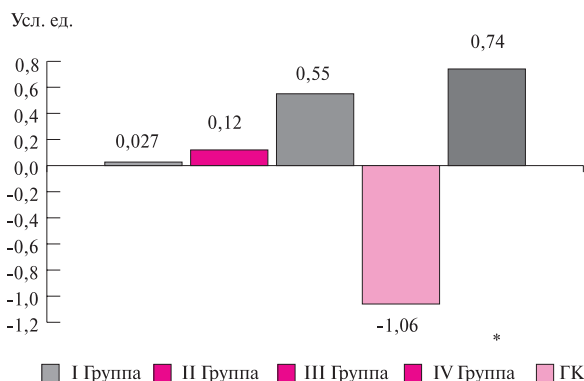
Гр. контроля (ГК) для определения нормативов показателей функции эндотелия, сопоставимую по полу и возрасту с обследованными пациентами, составили 64 практически здоровых донора.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в пакете прикладных программ "Statistica — v.8.0 for Windows" с использованием описательной статистики, t-критерия Стьюдента, корреляционного и факторного анализов.

Результаты и обсуждение

Маркеры ЭД у пациентов I и II гр. статистически значимо не различались (таблица 1) и составили: концентрация NOx в плазме крови — 189,9±9,6 vs 192,0±10,1 мкмоль/л; концентрация LC — 4,53±0,48 vs 4,63±0,56 ммоль/л; число DE — 7,7±0,9 vs 7,5±1,1 клеток, соответственно, (p>0,05). У пациентов III гр. по сравнению с IV гр. оказались достоверно выше концентрация NOx и LC — 215,3±9,8 vs 164,2±10,8 мкмоль/л и 5,12±0,48 vs 3,9±0,42 ммоль/л, соответственно (p<0,05) и меньше число DE — 9,3±0,8 vs 12,4±1,1 клеток (p<0,05). При этом у пациентов III гр. по сравнению с I гр. наблюдалось достоверное повышение концентрации NOx и LC и статистически незначимое увеличение числа DE, а у пациентов IV гр., напротив, достоверное снижение концентрации NOx и LC и увеличение числа DE. Положительную пробу с реактивной гиперемией выявили у 82 % пациентов III гр. vs 58 % больных I гр. При этом, по сравнению с ГК, у всех пациентов с хроническими формами ИБС и ОИМ при консервативной терапии были достоверно снижены концентрации NOx и LC и повышено число DE. Только у пациентов с ОИМ на 5 сут. после ИВ было отмечено достоверное повышение продукции NO.

Таким образом, у пациентов с хроническими формами ИБС в сочетании с АГ, перенесших ИВ в анамнезе или получавших только консервативную терапию, показатели эндотелиальной функции не различались. У пациентов с ОИМ на 5 сут. после ИВ отмечено повышение продукции NO, однако сохранялась повышен-



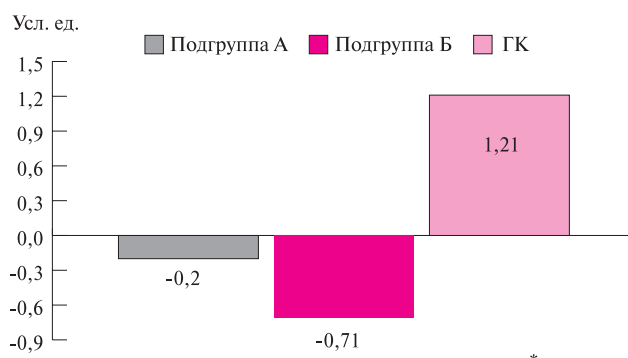
Примечание: ИПЭД — получен путем факторного анализа трех показателей: суммарная концентрация нитратов и нитритов, концентрация L-цитрулина и количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови. I гр. — пациенты с хроническими формами ИБС, перенесшие ИВ на протяжении предыдущих 5–8 лет; II гр. — пациенты с хроническими формами ИБС, получавшие только консервативную терапию; III гр. — пациенты с ИМ, перенесшие ИМ в первые сут. заболевания; IV гр. — пациенты с ИМ, получавшие только консервативную терапию; * все различия достоверны, кроме различий между I и II гр.

Рис. 1 ИПЭД у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС в зависимости от тактики ведения.

ная DE. Ранее было показано, что при ИВ функция эндотелия нарушается [10,11]. Вероятно, своевременное механическое восстановление кровотока в ИМ-связанной КА позволяет быстро восстановить эндотелиальную функцию. Возможно, это также обуславливает быструю положительную динамику на ЭКГ и клиническую динамику ОИМ. У пациентов с ОИМ, получавших консервативную терапию, наблюдалась выраженная ЭД в виде снижения продукции NO и значительного повышения DE, что следует учитывать при лечении этих пациентов.

В настоящее время существует множество методов оценки функционального состояния эндотелия. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса может оцениваться ангиографически и с помощью ультразвука в условиях реактивной гиперемии. В качестве косвенных показателей для оценки эндотелиальной функции рассматриваются различные субстанции, синтезируемые эндотелием, а также количество циркулирующих DE.

Традиционная диагностика ЭД сводится к определению отдельных ее маркеров. Однако следует подчеркнуть, что не существует маркеров, высоко специфичных для ЭД. Так, концентрация нитратов / нитритов в крови уменьшается при ЭД, но может увеличиваться при процессах воспаления, пониженной активности нитрит-редуктазных систем, при приеме ряда ЛС или пищевых продуктов. Концентрация LC отражает активность NO-синтаз, следовательно, уменьшается при ЭД и повышается при воспалительных процессах, однако не изменяется под влиянием диеты. DE усиливается при ЭД, турбулентности кровотока, ряде воспалительных заболеваниях, в т.ч. местных, а также при чрезмерной травматизации сосуда пункционной иглой.



Примечание: ИПЭД — получен путем факторного анализа трех показателей: концентрация нитратов, концентрация L-аргинина и количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови. Подгруппа А — пациенты с благоприятным прогнозом после ИВ; подгруппа Б — пациенты с неблагоприятным прогнозом после ИВ; * все различия достоверны.

Рис. 2 ИПЭД у пациентов с хроническими формами ИБС (I гр.) на момент выполнения ИВ в зависимости от последующего течения заболевания.

Методы определения маркеров ЭД постоянно изменяются, что затрудняет сравнение результатов измерений, сделанных в разные периоды. Диагностическая чувствительность лабораторных методов часто оказывается недостаточно высокой, чтобы точно оценить состояние эндотелия и контролировать его в динамике.

Применение факторного анализа в целях диагностики явилось реализацией давно известного метода линейного преобразования факторного пространства для сокращения его размерности [1, 17, 18]. Установлено, что выделение и наблюдение за уровнем общих факторов в динамике дает возможность обнаружить минимальные изменения состояния объекта на ранних стадиях развития патологии и исключить влияние неспецифических факторов, а также может облегчить задачу сравнения измерений, сделанных разными методами [13].

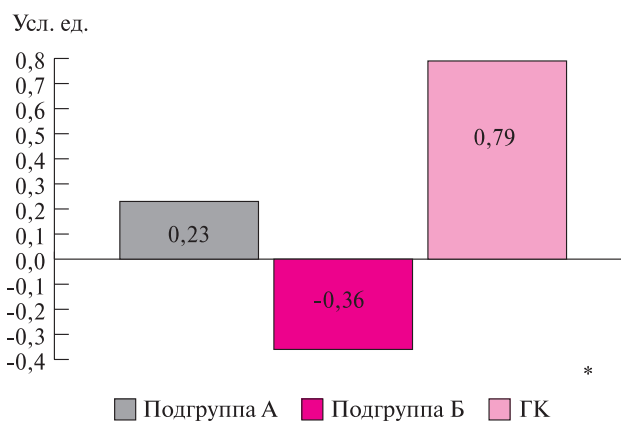
С помощью факторного анализа удалось найти показатель, достоверно отражающий функцию эндотелия в целом [4]. Концентрация NO_3^- , LA и число DE или суммарная концентрация NOx, содержание LC и число DE в плазме крови статистически достоверно формировали один действующий фактор, который мы определили как интегральный показатель ЭД (ИПЭД). Правомерность включения именно этих составляющих в ИПЭД можно объяснить следующими предпосылками: NO является важнейшим эндотелиальным медиатором, и его продукция при развитии патологического процесса нарушается в первую очередь; содержание LC и LA в плазме крови косвенно отражает активность NO-синтазы и подтверждает эндогенное происхождение NO; избыточная DE является конечным этапом нарушения функционирования эндотелия сосудов. Данный способ диагностики ЭД защищен патентом РФ [5].

Полученные данные (рисунок 1) показали, что у пациентов с хроническими формами ИБС в сочетании с АГ ИПЭД выходил за пределы полученного контрольного значения, приближаясь к 0, но все же оставался положительным. При развитии ОИМ этот показатель достоверно изменялся, причем разнонаправлено в зависимости от метода лечения: резко снижался и становился отрицательным при консервативной терапии и повышался почти до контрольного значения через 5 сут. после ИВ. Таким образом, интегральная оценка функции эндотелия показала, что у больных хронической ИБС наблюдалась ЭД, но она была компенсирована; тогда как у пациентов с ОИМ происходила декомпенсация системы NO-эндотелий с быстрым восстановлением после ИВ. Такие результаты дополняют концепцию о стадийности (компенсации и декомпенсации) ЭД, предложенную ранее [10,11].

Пациенты с ОИМ, перенесшие ИВ, в отличие от пациентов, получавших консервативную терапию, в обязательном порядке получали усиленную антиагрегантную терапию в виде комбинации клопидогрел + ацетилсалициловая кислота, что могло повлиять на состояние эндотелия. Для оценки возможного влияния клопидогрела на эндотелиальную функцию дополнительно было проведено определение маркеров ЭД у пациентов с ОИМ, получающих стандартную консервативную терапию + клопидогрел. Достоверных различий исследованных показателей у пациентов, получающих консервативную терапию +/- клопидогрел не выявлено: NOx $166,13 \pm 9,8$ vs $164,2 \pm 10,8$ мкмоль/л; Ц $4,0 \pm 0,48$ vs $3,9 \pm 0,42$ ммоль/л; ДЭ $11,0 \pm 0,8$ vs $12,4$ кл., соответственно ($p > 0,05$). Следовательно, меньшая выраженность ЭД у пациентов III гр. по сравнению с IV гр. не связана с применением клопидогрела.

Отдаленные результаты проведенного ИВ у обследованных пациентов оказались следующими. Из 74 пациентов I гр. у 28 (38 %) после ИВ за период наблюдения (5-8 лет) не произошло ни одного ССС. Из них 11 (15 %) пациентов вообще не отмечали симптомов коронарной недостаточности за весь период после ИВ. У 17 (23 %) больных отмечалось возобновление или сохранение стенокардии напряжения до I, реже II ФК, что не ограничивало серьезно их повседневную активность. Однако у 46 (62 %) пациентов за период наблюдения отмечались рецидивы стенокардии напряжения III-IV ФК или развитие ССС — ОКС или ИМ, в ряде случаев потребовавшие повторных ИВ. В 2 случаях зарегистрирован летальный исход (не включены в гр. наблюдения).

Детальная оценка эндотелиальной функции в динамике у пациентов I гр. выявила различия практически по всем исследованным показателям между подгруппами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом (таблицы 2, 3). При этом различия наблюдались как при оценке исходного состояния эндотелия, так и в дальнейшем. У паци-



Примечание: ИПЭД — получен путем факторного анализа трех показателей: суммарная концентрация нитратов и нитритов, концентрация L-цитруллина и количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови.

Подгруппа А — пациенты с благоприятным прогнозом после ИВ; подгруппа Б — пациенты с неблагоприятным прогнозом после ИВ; * все различия достоверны.

Рис. 3 ИПЭД у пациентов с хроническими формами ИБС (I гр.) через 5-8 лет после ИВ в зависимости от течения заболевания.

ентов подгруппы А исходно по сравнению с подгруппой Б была отмечена тенденция к повышению концентрации NO_3^- и LA в крови и достоверно была ниже DE. При последующем определении маркеров были выявлены достоверно повышенная продукция NO и меньшая DE у пациентов подгруппы А. ИПЭД выявил достоверно более выраженную ЭД у пациентов с неблагоприятным прогнозом как исходно, так и при последующем определении (рисунки 2, 3). Полученные данные позволяют судить о возможном влиянии ЭД на риск развития ССС в отдаленные сроки после ИВ и должны учитываться при лечении этих пациентов.

Заключение

Таким образом, выполненное исследование показало, что у пациентов с хроническими формами ИБС в сочетании с АГ, перенесших ИВ в анамнезе или получавших только консервативную терапию, состояние эндотелиальной функции значимо не различалось. У них выявлялась ЭД, но она была компенсирована. У пациентов с ОИМ на 5 сут. после ИВ повышалась продукция NO при сохранении незначительно повышенной DE, а ИПЭД приближался к контрольным значениям. У пациентов с ИМ, получавших консервативную терапию, наблюдалась выраженная ЭД в виде снижения продукции NO и повышения DE при значительном снижении интегрального показателя ЭД.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом после ИВ ЭД была более выражена по сравнению с гр. пациентов с благоприятным прогнозом, что свидетельствует о возможном влиянии ЭД на риск развития ССС. Это может иметь определенное прогностическое значение и должно учитываться в лечении этих пациентов.

ИПЭД, рассчитанный с помощью факторного анализа на основании определения суммарной концентрации нитратов и нитритов, цитруллина (аргинина) и количества ДЕ в плазме крови, позволяет комплексно оценивать патологию функци-

онального состояния эндотелия у пациентов с ИБС для определения прогноза заболевания, оптимизации тактики ведения и контроля эффективности проводимого лечения.

Литература

1. Айвазян С.А., Бежаева Э.И., Староверов О.В. и др. Классификация многомерных наблюдений. М., 1974.
2. Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. М., 2000.
3. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения на фоне ИБС. Сердце 2006; 7: 376-8.
4. Казак М.В., Романенко Т.С., Омеляненко М.Г. и др. Состояние эндотелиальной функции и перекисного окисления липидов у пациентов с артериальной гипертензией и ее церебральными осложнениями. Кардиоваск тер профил 2009; 2: 28-32.
5. Казак М.В., Омеляненко М.Г., Романенко Т.С. Способ оценки функционального состояния эндотелия у больных артериальной гипертензией и ее церебральными осложнениями. Бюлл ФГУ "Федеральный институт промышленной собственности Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам" 2010; 3(5): 1231.
6. Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты. Укр мед ж 2007; 2 (58): 97-100.
7. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. Клини лаб диагн 2005; 5: 15-8.
8. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. Системные гипертензии. Приложение к журн. Cons Med 2005; 07: 1.
9. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. Тер архив 1997; 8: 66-9.
10. Омеляненко М.Г. Эндотелиальная дисфункция и ишемическая болезнь сердца у женщин молодого и среднего возраста. М., 2008.
11. Омеляненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров СБ. и др. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. РКЖ 2003; 4: 36-40.
12. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой. М., 2005.
13. Рыбалко В.В. Параметрическое диагностирование энергетических объектов на основе факторного анализа в среде STATISTICA. Exponenta Pro 2004; 2 (6).
14. Савельев С.А. Чувствительный метод определения цитруллина для прижизненного мониторинга продукции оксида азота в ЦНС. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2005; 91; 9: 587-91.
15. Самко А.Н., Павлов Н.А. Коронарное стентирование. М 2001.
16. Снуг Д., Уэст Д. Основы аналитической химии. М 1979.
17. Факторный дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ. Под ред. И. С. Енюкова. М 1989.
18. Харман Г. Современный факторный анализ. М 1972.
19. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Батрашов В.А. и др. Исследование дисфункции эндотелия у больных сердечно-сосудистой патологией. Ангиол сосуд хир 2009; 15 (2): 413-4.
20. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. Comparison of Coronary Angioplasty with Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2003; 349(8): 733-42.
21. Ceconi C, Fox K, Remme W, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: pertinent. Cardiovasc Res 2007; 73: 237-46.
22. Celermajer DS, Sorenson KE, Gooch VM, et al. Noninvasive detection of endothelial dys-function in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
23. Granger DL, Anstey NM, Miller WC, et al. Measuring nitric oxide production in human clinical studies. Methods Enzymol 1999; 301: 49-61.
24. Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, et al. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? Surv Ophthalmol 1994; 39 (2): 123-32.
25. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol Bohemoslov 1978; 27(2): 140-4.
26. Sugawara K, Yoshizawa Y, Tzeng S. Colorimetric determination of Citrulline residues in proteins. Analyt biochem 1998; 265: 92-6.
27. Miranda KM, Espey MG, Wink D. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. Nitric oxide: biology and chemistry 2001; 5: 62-71.
28. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation 2008; 117: 1283-91.
29. Schachinger VMD, Britten MB, Zeither AM. Prognostic impact of coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease. Circulation 2000; 101: 1899-906.

Поступила 20/04-2010