

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПОСЛЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Казак М. В.^{1*},
Сухолей Н. А.¹, кандидат медицинских наук,
Омельяненко М. Г.¹, доктор медицинских наук,
Томилова И. К.¹, кандидат медицинских наук,
Плеханов В. Г.², кандидат медицинских наук,
Манжос А. П.², кандидат медицинских наук

¹ ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 153012, г. Иваново, просп. Ф. Энгельса, д. 8

² ОГУЗ «Ивановская областная клиническая больница», 153040, г. Иваново, ул. Любимова, д. 1

РЕЗЮМЕ Для оценки влияния эндотелиальной дисфункции на отдаленный прогноз после интервенционных вмешательств (ИВ) у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией обследованы 74 пациента, перенесших ИВ 5–8 лет назад. Содержание нитратов, аргинина и десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) или нитритов, цитруллина и ДЭ в плазме объединили в интегральный показатель эндотелиальной дисфункции. У пациентов с неблагоприятным прогнозом исходно и через 5–8 лет после ИВ выявлена достоверно более выраженная эндотелиальная дисфункция по сравнению с таковой у лиц с благоприятным прогнозом.

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

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: mvkazak@rambler.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) прочно занимают ведущие места в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости, являются основными причинами утраты трудоспособности и смертности населения [9, 12, 15]. Использование современных лекарственных средств сделало более эффективной медикаментозную терапию. В то же время возможности консервативного лечения для улучшения качества жизни пациентов представляются достаточно ограниченными [15, 20]. В связи с этим в настоящее время широко используются такие высокоэффективные методы лечения ИБС, как интервенционные вмешательства (ИВ) – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и стентирование коронарных артерий [15, 20, 28]. Несмотря на то что техноло-

гии и методики ИВ постоянно совершенствуются, частота осложнений при данном виде лечения не снижается [15]. Считается, что ИВ при стабильной ИБС значительно улучшают качество жизни, но существенно не влияют на отдаленный прогноз для жизни пациента. Так, по данным исследования COURAGE, ЧТКА как начальная стратегия у больных стабильной ИБС не снижает риск смерти или сердечно-сосудистых событий [28]. Однако положительный эффект ИВ при острых формах ИБС несомненен [20].

Существует множество подтверждений тому, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [3, 6, 10, 11, 19, 21, 29]. Однако исследования, посвященные роли ЭД в патогенезе сердечно-со-

Kazak M. V., Sukhovey N. A., Omelianenko M. G., Tomilova I. K., Plekhanov V. G., Manzhos A. P.

ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATE AND HEART ISCHEMIC DISEASE COURSE AFTER SURGICAL INTERVENTIONS

ABSTRACT In order to evaluate the influence of endothelial dysfunction on the longterm prognosis after surgical interventions (SI) in patients with heart ischemic disease in combination with arterial hypertension the authors examined 74 patients who were operated 5–8 years ago. The content of nitrates, arginine and desquamative endotheliocytes (DE) or nitrites, citrulline and DE in plasma were combined into integral index of endothelial dysfunction. Trustworthy more expressed endothelial dysfunction was revealed in patients with poor prognosis just after SI and in 5–8 years after SI in comparison with such dysfunction in patients with favourable prognosis.

Key words: heart ischemic disease, arterial hypertension, endothelial dysfunction, angioplasty and stenting of coronary arteries.

судистых событий у пациентов, перенесших ИВ, немногочисленны и касаются в основном ближайших осложнений. Не разработан системный подход к оценке ЭД у пациентов с ИБС в сочетании с АГ. Не проводилось длительного динамического наблюдения за состоянием эндотелия и течением заболевания у пациентов с ИБС после ИВ.

Цель настоящего исследования – оценить влияние эндотелиальной дисфункции на течение заболевания после интервенционных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда и стенокардией напряжения в сочетании с артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ОГУЗ «Ивановская областная клиническая больница» в период с 2001 по 2010 гг. После стационарного лечения больные наблюдались в поликлинике ОГУЗ «Ивановский областной кардиологический диспансер» в течение 5–8 лет (в среднем $6,9 \pm 0,84$ года).

Группу наблюдения составили 74 пациента с ИБС в сочетании с АГ, перенесших ИВ по поводу стенокардии напряжения III–IV функционального класса или острого коронарного синдрома (ОКС). Для более детальной оценки эндотелиальной функции в динамике и ее влияния на течение заболевания больные, составившие группу наблюдения, ретроспективно были разделены на две подгруппы в зависимости от последующего течения заболевания:

- подгруппа А – пациенты с благоприятным течением (28 человек, средний возраст – $53,8 \pm 1,9$ года), у которых за период наблюдения после ИВ не произошло сердечно-сосудистых событий (ОКС, повторное ИВ); стенокардия отсутствовала или была не выше II функционального класса;
- подгруппа Б – лица с неблагоприятным течением (46 человек, средний возраст – $55,6 \pm 2,1$ года), у которых за период наблюдения после ИВ имело место хотя бы одно сердечно-сосудистое событие или рецидив стенокардии напряжения III–IV функционального класса.

Группу контроля для определения нормативов показателей функции эндотелия, сопоставимую по полу и возрасту, составили 64 практически здоровых человека (средний возраст – $52,6 \pm 3,1$ года).

Верификация диагноза у включенных в исследование была проведена на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных с учетом соответствующих классификаций ИБС и АГ, а также результатов коронароангиографии.

Анализ показателей функционального состояния эндотелия проводили в начале и конце периода наблюдения. Все исследования по оценке маркеров ЭД выполнялись в утренние часы, натощак, с исключением курения, употребления крепкого чая, кофе, чрезмерных физических нагрузок, приема всех лекарственных препаратов. Прием нитратов, β -блокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов АПФ отменяли не менее чем за 24 часа. Всем обследуемым объяснялась необходимость строгого соблюдения безнитратной диеты в течение 3 дней до исследования [7, 27].

На начальном этапе для оценки функционального состояния эндотелия определяли содержание нитрат-ионов (NO_3^-), L-аргинина (LA) и десквамированных эндотелиоцитов (DE) в плазме крови пациентов. Для установления концентрации NO_3^- в плазме после предварительного осаждения белков сульфатом цинка применяли потенциометрический метод [16]. Определение содержания LA в плазме проводилось методом тонкослойной ионообменной хроматографии. Подсчет DE проводился по методу J. Hladovec [25].

В дальнейшем для оценки эндогенной продукции оксида азота в плазме крови пациентов устанавливалась суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов (NO_x) и L-цитруллин (LC). Для определения уровня NO_x 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 диацетилмоноксимом в присутствии разбавленной серной кислоты и хлористого железа. Оптическая плотность полученного окрашенного комплекса измерялась на спектрофотометре при длине волны 464 нм [14].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в пакете прикладных программ «Statistica v.8.0 for Windows» с использованием описательной статистики, t-критерия Стьюдента, факторного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Детальная оценка эндотелиальной функции в динамике у пациентов группы наблюдения выявила различия практически всех исследованных показателей между подгруппами с благоприятным и неблагоприятным течением (табл. 1, 2). При этом различия наблюдались как при оценке исходного состояния эндотелия, так и через 5–8 лет после проведенного ИВ. Так, у лиц подгруппы А по срав-

Таблица 1. Исходное состояние эндотелиальной функции у пациентов с ИБС, перенесших интервенционное вмешательство, в зависимости от последующего течения заболевания ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппа А (n = 28)	Подгруппа Б (n = 46)	Контроль (n = 33)	p
NO ₃ ⁻ , ммоль/л	1,80 ± 0,14	1,52 ± 0,13	2,11 ± 0,18	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
LA, мкмоль/л	1,90 ± 0,17	1,56 ± 0,16	5,69 ± 0,17	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
DE, кл.	8,30 ± 0,6	9,87 ± 0,7	3,16 ± 0,9	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05

Таблица 2. Состояние эндотелиальной функции у пациентов с ИБС через 5–8 лет после интервенционного вмешательства в зависимости от течения заболевания ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппа А (n = 28)	Подгруппа Б (n = 46)	Контроль (n = 31)	p
NO _x , мкмоль/л	192,13 ± 7,6	172,55 ± 7,9	204,47 ± 8,1	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
LC, ммоль/л	5,32 ± 0,52	4,10 ± 0,49	5,80 ± 0,45	p ₁₋₂ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
DE, кл.	6,65 ± 0,7	8,22 ± 0,8	3,16 ± 0,7	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05

нению с подгруппой Б десквамация эндотелия исходно была достоверно ниже. При последующем определении маркеров эндотелиальной дисфункции были выявлены достоверно повышенная продукция оксида азота и меньшая десквамация эндотелия у пациентов подгруппы А. При этом у больных ИБС по сравнению с контрольной группой на протяжении всего периода наблюдения отмечались достоверно более низкие значения маркеров синтеза NO и повышенное количество ДЭ. Эти данные свидетельствуют о наличии у них эндотелиальной дисфункции вне зависимости от давности выполнения ИВ.

Традиционная диагностика эндотелиальной дисфункции сводится к определению отдельных ее маркеров. Однако следует подчеркнуть, что не существует маркеров, высокоспецифичных для эндотелиальной дисфункции. Так, концентрация нитратов/нитритов в крови уменьшается при эндотелиальной дисфункции, но может увеличиваться при процессах воспаления, пониженной активности нитритредуктазных систем, при приеме ряда лекарств или пищевых продуктов. Содержание LC и LA отражает активность NO-синтаз, следовательно, уменьшается при эндотелиальной дисфункции и повышается при воспалительных

процессах, однако не изменяется под влиянием диеты. Десквамация эндотелия усиливается при эндотелиальной дисфункции, турбулентности кровотока, ряде воспалительных заболеваний, в т. ч. местных, а также при чрезмерной травматизации сосуда пункционной иглой.

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 с использованием разных методов [13].

У пациентов с осложненным течением АГ с помощью факторного анализа нами выведен показатель, достоверно отражающий функцию эндотелия в целом [4]. Концентрация NO₃⁻, LA и число DE или суммарная концентрация NO_x, содержание LC и число DE в плазме крови статистически достоверно формировали один действующий

фактор, который мы определили как интегральный показатель эндотелиальной дисфункции (ИПЭД). Правомерность включения именно этих составляющих в ИПЭД можно объяснить следующими предпосылками: NO является важнейшим эндотелиальным медиатором, и его продукция нарушается в первую очередь; содержание LC и LA в плазме крови косвенно отражает активность NO-синтазы и подтверждает эндогенное происхождение NO; избыточная десквамация эндотелиоцитов является конечным этапом нарушения функционирования эндотелия сосудов. Данный способ диагностики эндотелиальной дисфункции защищен патентом РФ [5], отличается низкой стоимостью и высокой доступностью для любых лечебных учреждений, в том числе и первичного звена здравоохранения.

В настоящем исследовании мы применили ИПЭД для оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с ИБС в сочетании с АГ. Рассчитанный ИПЭД выявил достоверно более выраженную эндотелиальную дисфункцию у пациентов с неблагоприятным течением заболевания как исходно, так и при последующем определении через 5–8 лет (рис. 1, 2). Кроме того, отрицательные значения ИПЭД, полученные в подгруппах на момент выполнения ИВ, свидетельствовали о декомпенсации эндотелиальной дисфункции [4, 5]. В дальнейшем у пациентов подгруппы А отмечалось улучшение показате-

лей эндотелиальной функции и компенсация дисфункции, в то время как у лиц подгруппы Б сохранялась декомпенсация.

Полученные данные позволяют говорить о возможном влиянии эндотелиальной дисфункции на риск развития сердечно-сосудистых событий в отдаленные сроки после ИВ и должны учитываться при лечении этих пациентов.

ВЫВОДЫ

У пациентов с неблагоприятным течением ИБС после интервенционных вмешательств эндотелиальная дисфункция более выражена, чем у лиц с благоприятным течением заболевания, что свидетельствует о возможном влиянии эндотелиальной дисфункции на риск развития сердечно-сосудистых событий.

Интегральный показатель эндотелиальной дисфункции, рассчитанный с помощью факторного анализа на основании определения суммарной концентрации нитратов и нитритов, цитруллина (аргинина) и количества десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови, позволяет комплексно оценивать функциональное состояние эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией для прогнозирования заболевания, оптимизации тактики ведения и контроля эффективности проводимого лечения.

ИПЭД, усл. ед.

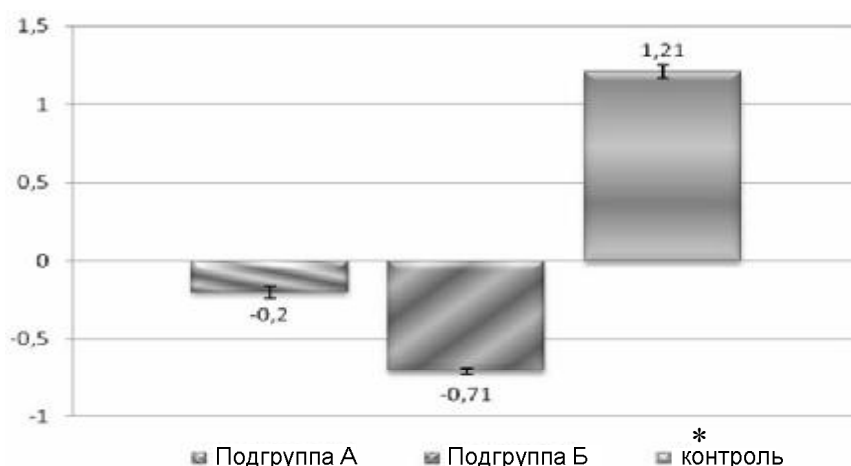


Рис. 1. Интегральный показатель эндотелиальной дисфункции, полученный путем анализа концентрации NO_3^- , LA и числа DE, у пациентов с ИБС на момент выполнения интервенционного вмешательства в зависимости от последующего течения заболевания.

Примечание. Все различия достоверны.

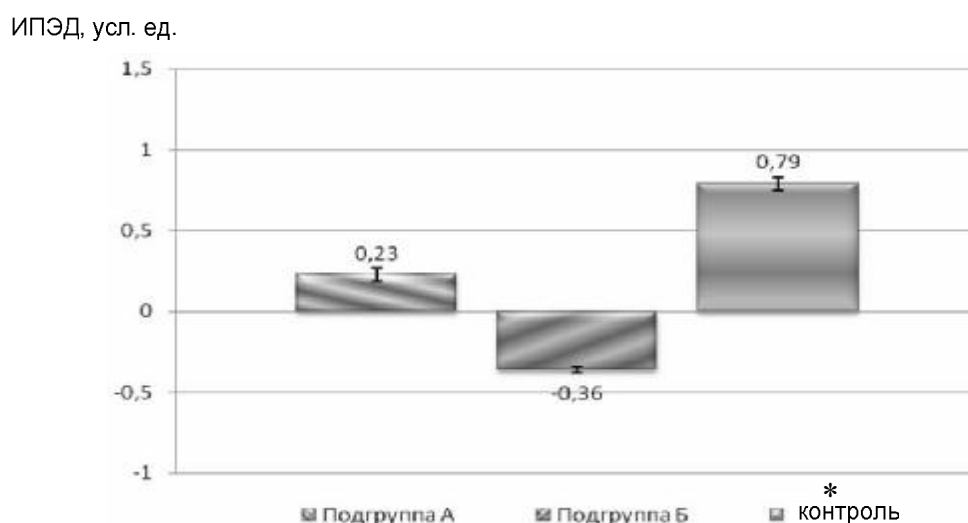


Рис. 2. Интегральный показатель эндотелиальной дисфункции, полученный путем суммарной концентрации NO_x , содержания LC и числа DE, у пациентов с ИБС через 5–8 лет после интервенционного вмешательства в зависимости от течения заболевания.

Примечание. Все различия достоверны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Классификация многомерных наблюдений / С. А. Айвазян [и др.]. – 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. – С 376–378.
4. Состояние эндотелиальной функции и перекисного окисления липидов у пациентов с артериальной гипертензией и ее церебральными осложнениями / М. В. Казак [и др.]. – Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 2. С. 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 // Бюллетень Федерального государственного учреждения «Федеральный институт промышленной собственности Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам». – 2010. – № 3 (5). – С. 1231.
6. Малахов В. А., Завгородняя А. Н. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты // Украинский медицинский журн. – 2007. – № 2 (58). – С. 97–100.
7. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2005. – № 5. – С. 15–18.
8. Небиеридзе Д. В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. Системные гипертензии // Приложение к журн. Consilium Medicum. – 2005, 07; 1.
9. Оганов Р. Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики // Терапевт. арх. – 1997. – № 8. – С. 66–69.
10. Омеляненко М. Г. Эндотелиальная дисфункция и ишемическая болезнь сердца у женщин молодого и среднего возраста. – М., 2008.
11. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет / М. Г. Омеляненко [и др.] // Российский кардиологический журн. – 2003. – № 4. – С. 36–40.
12. Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е. И. Чазова, 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 журн. им. И. М. Сеченова. – 2005. – Т. 91, № 9. – С. 587–591.
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. Исследование дисфункции эндотелия у больных сердечно-сосудистой патологией / Ю. Л. Шевченко [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – № 15 (2). – С. 413–414.
20. Comparison of Coronary Angioplasty with Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction / H. R. Andersen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – № 349 (8). – P. 733–742.

21. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT / C. Ceconi [et al.] // *Cardiovasc. res.* – 2007. – № 73. – P. 237–346.
22. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer [et al.] // *Lancet.* – 1992. – № 340. – P. 1111–1115.
23. Measuring nitric oxide production in human clinical studies / D. L. Granger [et al.] // *Methods Enzymol.* – 1999. – № 301. – P. 49–61.
24. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? / I. O. Haefliger [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 1994. – № 39 (2). – P. 123–32.
25. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // *Physiol. Bohemoslov.* – 1978. – № 27 (2). – P. 140–144.
26. Kiyoshi Sugawara, Yusuke Yoshizawa, Sinfu Tzeng. Colorimetric determination of Citrulline residues in proteins // *Analyt. biochem.* – 1998. – № 265. – P. 92–96.
27. Miranda K. M., Espey M. G., Wink D. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite // *Nitric oxide: biology and chemistry.* – 2001. – № 5. – P. 62–71.
28. 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 / L. J. Shaw [et al.] // *Circulation.* – 2008. – № 117. – P. 1283–1291.
29. Volker Schachinger M. D., Martina B. Britten, Andreas M. Zeither. Prognostic impact of coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease // *Circulation.* – 2000. – № 101. – P. 1899–906.

Поступила 05.10.2010 г.