

Клинические, лабораторные, ангиографические и генетические факторы рестеноза после коронарного стентирования

А.И. Магерова, В.К. Сухов, П.Б. Глазков, В.А. Исаков, Ю.Р. Ковалев, И.Н. Кочанов, А.П. Кучинский, В.И. Ларионова, Е.А. Шлойдо

Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия, кафедра факультетской терапии, лаборатория молекулярной диагностики; Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург, отделение рентгеноэндоваскулярной хирургии

Цель исследования. Анализ влияния клинических, лабораторных, ангиографических и генетических факторов на развитие рестеноза после стентирования коронарных артерий.

Материалы и результаты. В исследование вошли 86 мужчин с ИБС после коронарного стентирования. Проводился анализ клинических, лабораторных и ангиографических факторов, генотипирование по полиморфизмам генов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), аполиipoproteина E и C677T метилентетрагидрофолатредуктазы. Через 6 месяцев после вмешательства у 30 пациентов развился рестеноз. По традиционным факторам риска атеросклероза и ИБС достоверных различий у больных с рестенозами и без рестенозов не было. Рестеноз достоверно чаще развивался при поражении проксимальной трети передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) (64 % и 46 %; $p < 0,05$), протяженном ($15,8 \pm 2,8$ мм и $8,9 \pm 3,4$ мм, $p < 0,05$) и/или эксцентричном поражении (53 % и 25 %, $p < 0,01$). Значимых различий в полиморфизмах типированных генов обнаружено не было. Однако выявлена выраженная тенденция по генотипу DD – в группе больных с рестенозом он встречался чаще ($p = 0,06$). У 17 пациентов при коронарографии были обнаружены гемодинамически значимые стенозы иной локализации. Встречаемость генотипа DD в образовавшейся группе оказалась сравнимой с данным показателем в группе больных с рестенозом – 35 %, что достоверно выше, чем в группе больных без рестеноза и стеноза иной локализации, где встречаемость этого генотипа составила 16 % ($p < 0,05$).

Заключение. "Традиционные" факторы риска атеросклероза и ИБС не играют существенной роли в развитии рестеноза коронарных артерий. Большое значение имеет морфология стеноза (его локализация в проксимальной трети ПМЖА, большая протяженность и/или эксцентричность поражения). Значение генотипа DD гена АПФ в развитии рестеноза менее очевидно.

Ключевые слова: ID полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента, полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизм гена аполиipoproteина E, рестеноз, факторы риска, стентирование.

Введение

В последние годы усовершенствование техники коронарной ангиопластики с имплантацией стента у боль-

ных с ишемической болезнью сердца (ИБС), а также снижение частоты осложнений привело к существенному расширению показаний к применению этого метода. Это, в свою очередь, обусловило появление значительной группы больных с развитием повторного сужения оперированной коронарной артерии (рестеноза). В сроки до шести месяцев рестеноз развивается примерно в трети случаев после успешно проведенного вмешательства (1, 2, 3, 4).

В настоящее время основную роль в патогенезе рестеноза отводят пролиферативным процессам, индуцированным механическим повреждением сосудистой стенки, а не атеросклерозу (5,6). С этой точки зрения становятся объяснимыми данные (см. список литературы) об отсутствии значимого влияния основных факторов риска ИБС, таких, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение и ожирение, на частоту развития рестеноза (7).

Более противоречивыми представляются данные о роли генетических полиморфизмов, предположительно оказывающих влияние на вероятность возникновения рестеноза. Выбор генов-кандидатов в настоящем исследовании основывается, как на данных ряда авторов исследований, так и на возможном влиянии продуктов экспрессии этих генов на патогенетические механизмы развития рестеноза, в частности на процессы гиперплазии и пролиферации клеток эндотелия и гладкомышечных клеток, продукцию ими коллагена и эластина (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Материалы и методы

В исследование вошли 86 мужчин с клинически значимой ИБС в возрасте от 34 до 69 лет, которым была выполнена коронарная ангиопластика с имплантацией стента. Все пациенты были обследованы по стандартной схеме до вмешательства и при контрольных обследованиях через 6-8 месяцев. Комплексная оценка включала: анализ особенностей клинической картины, традиционных факторов риска развития ИБС, таких, как: дислипидемии, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, курение, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, гиподинамия, проводились ЭхоКГ, нагрузочные тесты, коронароангиография. В дальнейшем коронароангиография выполнялась лишь при появлении клиники ИБС. Срок наблюдения за больными составил от 2,5 до 4 лет.

При анализе результатов коронарной ангиографии учитывались локализация поражения, его протяженность, референтный диаметр сосуда, степень сужения коронарной артерии, наличие поражения нескольких коронарных артерий. Рестенозом после успешного вмешательства считали новое сужение дилатированного участка коронарной артерии, уменьшающее просвет артерии на 50 % и более.

Все пациенты были генотипированы с помощью метода полимеразной цепной реакции ДНК по трем полиморфизмам: ID полиморфизму гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), мутационному полиморфизму C677T метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и полиморфизму гена апополипротеина E (апо E).

Статистическая обработка проводилась с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Фишера значимости различий долей.

Результаты

По данным контрольного обследования, у 30 человек обнаружен рестеноз, при этом у 27 пациентов выявлялся стенокардический синдром, а в трех случаях – безболевого ишемия миокарда. У остальных 56 пациентов клинико-инструментальных признаков ишемии миокарда не отмечалось.

По традиционным факторам риска атеросклероза и ИБС достоверных различий в группах не обнаружено (таблица 1).

Таблица 1. Факторы риска в исследованных группах

| Факторы | Больные с рестенозом (n = 30), % | Больные без рестеноза (n = 56), % |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Гиперлипидемия | 73 | 61 |
| Артериальная гипертензия | 43 | 50 |
| Курение | 53 | 54 |
| Индекс массы тела >27 кг/м ² | 33 | 41 |
| Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе | 13 | 9 |

При анализе результатов коронарной ангиографии выявлено, что рестеноз чаще развивался при поражении проксимальной трети передней межжелудочковой артерии, а также при поражении, достигающем степени окклюзии или субокклюзии, протяженном и/или эксцентричном поражении (таблица 2).

Не обнаружено значимых различий в полиморфизмах типированных генов, однако выявлена выраженная тенденция по генотипу DD – в группе больных с рестенозом он встречается чаще (p = 0,06) (таблица 3).

На третьем году наблюдения у 17 человек из группы больных без рестеноза вновь появились клинические проявления ИБС. При коронароангиографии в зоне предыдущего вмешательства рестеноз не выявлялся, а были обнаружены гемодинамически значимые стенозы иной локализации.

Встречаемость генотипа DD в образовавшейся группе такая же, как в группе больных с рестенозом –

Таблица 2. Сравнение ангиографических данных в исследованных группах

| | | Больные с рестенозом (n=30), % | Больные без рестеноза (n=56), % |
|----------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Передняя межжелудочковая артерия | Проксимальная треть | 64* | 46 |
| | Другие локализации | 13 | 20 |
| Огибающая артерия | Проксимальная треть | 22 | 18 |
| | Другие локализации | 5 | 2 |
| Правая коронарная артерия | Проксимальная треть | 37 | 29 |
| | Другие локализации | - | 5 |
| Длина поражения | | 15,8 ± 2,8* | 8,9 ± 3,4 |
| Мультифокальное поражение | | 61 | 64 |
| Референтный диаметр | | 2,99 ± 0,42 | 3,32 ± 0,39 |
| Окклюзия | | 27 | 13 |
| Эксцентричность | | 53** | 25 |

* Различия достоверны, p<0,05.

** p<0,01.

35 %, что достоверно выше, чем в группе больных без рестеноза и стеноза иной локализации, где встречаемость этого генотипа составила 16 % (p<0,05).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что традиционные факторы риска атеросклероза и ИБС, такие, как дислипидемии, артериальная гипертензия, курение, повышенный индекс массы тела, не играют существенной роли в развитии рестеноза, что вполне согласуется с данными ряда авторов проведенных аналогичных исследований. Однако, в отличие от полученных данных, большинство авторов находят существенной роль такого фактора риска, как сахарный диабет. Вероятно, подобное несоответствие объясняется малым числом больных с сахарным диабетом в проведенном обследовании (4 человека) и объединением их в одну группу с больными с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Более важным представляется значение морфологических особенностей стеноза, в том числе его локализация в проксимальной трети передней межжелудочковой артерии, при протяженном и/или эксцентричном поражении, достигающем степени окклюзии или субокклюзии.

Таблица 3. Генетические полиморфизмы в исследованных группах

| | Больные с рестенозом (n=30), % | Больные без рестеноза (n=56), % |
|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Носители генотипа DD | 37 | 21 |
| Носители генотипа ID | 43 | 55 |
| Носители генотипа II | 20 | 21 |
| Носители генотипов TT и CT | 33 | 27 |
| Носители генотипа CC | 67 | 73 |
| Носители генотипов 22, 23, 34 | 33 | 39 |
| Носители генотипов 33 | 67 | 61 |

Значение генотипа DD гена АПФ в развитии рестеноза менее очевидно. По всей видимости, пролиферативное действие компонентов ренин-ангиотензинового каскада может играть роль как в развитии рестеноза после коронарной интервенции, так и в прогрессировании коронарного атеросклероза.

Литература

- Holmes D.R., Vliestra R.E., Smith H.C., Vetrovec G.W., Kent K.M., Cowley M.J., Faxon D.P., Gruentzig A.R., Kelsey S.F., Detre K.M., Van Raden M.J., Mock M.B.: Restenosis after successful coronary angioplasty : A report from the PTCA Registry of National Heart, Lung, and Blood Institute. The American Journal of Cardiology, 1984, 53: 77-81.
- Topol E.J., Leya F., Pinkerton C.A., Whitlow P.L., Hofling B., Simonton C.A., Masden R.R., Serruys P.W., Leon M.B., Williams D.O., King S.B. III, Mark D.B., Isner J.M., Holmes D.R. Jr., Ellis S.G., Lee K.L., Keeler G.P., Berdan L.G., Hinohara T., Califf R.M., for the CAVEAT Study Group: A comparison of coronary angioplasty with directional atherectomy in patients with coronary artery disease. New England Journal of Medicine, 1993, 329: 221-227.
- Serruys P.W., Luijten H.E., Beatt K.J., Geuskens R., de Feyter P.J., van den Brand M., Reiber J.H., ten Katen H.J., van Es G.A., Hugenholtz P.G.: Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: A time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1,2,3 and 4 months. Circulation, 1988, 77: 361-371.
- Nobuyoshi M., Kimura T., Nosaka H., Mioka S., Ueno K., Yokoi H., Hamasaki N., Honuchi H., Ohishi H.: Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: Serial angiographic follow-up of 229 patient. Journal American College Cardiology, 1988, 12: 616-623.
- Mehran R., Dangas G., Abizaid A.S., Mintz G.S., Lansky A.J., Lowell F.S., Augusto D.R., Kent K.M., Gregg W.S., Leon M.B.: Angiographic patterns of in-stent restenosis. Circulation, 1999, 100: 1872-1878.
- Di Mario C., Moses J.W., Anderson T.J., Bonan R., Muramatsu T., Jain A.C., Suarez de Lezo J., Cho S.Y., Kern M., Meredith I.T., Cohen D., Moussa I., Colombo A.: Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler. Circulation, 2000, 102: 2915-2918.
- Hillegass W.B., Ohman E.M., Califf R.M.: Restenosis: the clinical issues. Textbook of interventional cardiology, ed. Topol E.J., Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 2-nd edition, 1994, vol. 1: 415-435.
- Van Bockxmeer F., Mamotte C., Vasikaran S., Tailor R.: Metylenetetrahydrofolare reductase gene and coronary artery disease. Circulation: 1997, 95, 21-23.
- Kastrati A., Schomig A.: Good medicines for bad genes. European Heart Journal, 2001, 22: 523-525.
- Koch W., Kastrati A., Mehilli J.: Insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene is not associated with restenosis after coronary stent placement. Circulation, 2000, 102:2: 197-202.
- Kumbasar S.D., Dincer I., Ertas F., Gulec S., Erol C., Akyurek O., Kilickap M., Oral D., Sipahi E., Laleli Y.: Hyperhomocysteinemia and restenosis. Journal of Cardiovascular Risk, 2001, 8: 1-2.
- Okamura A., Ohishi M., Rakugi H., Katsuya T., Yanagitani Y., Takiuchi S., Taniyama Y., Moriguchi K., Ito H., Higashino Y., Fujii K., Higaki J., Ogihara T.: Pharmacogenetic analysis of the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Angiology, 1999, 50: 10-13.
- Ribichini F., Steffenino G., Dellavalle A., Matullo G., Colajanni E., Camilla T., Vado A., Benetton G., Uslenghi E., Piazza A.: Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. Circulation, 1998, 97:2: 147-54.
- Hamon M., Amant C., Bauters C., Lablanche J.M., Bertrand M., Amouyel P.: ACE polymorphism, a genetic predictor of occlusion after coronary angioplasty. The American Journal of Cardiology, 1996, 78: 679-681.