

Л.С. Гагаркина, С.Ю. Царенок, В.В. Горбунов

ЛЕЙКОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОДВЕРГНУТЫХ АНГИОПЛАСТИКЕ СО СТЕНТИРОВАНИЕМ**ГОУ ВПО Читинская Государственная Медицинская Академия, Чита
НУЗ ДКБ на ст. Чита II ОАО «РЖД», Чита**

У пациентов с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения III функционального класса, подвергшихся коронарной ангиопластике, выявлены нарушения адгезивных взаимодействий между тромбоцитами и лейкоцитами, выражающееся в повышении лимфоцитарно-тромбоцитарной агрегации и снижении способности одного лимфоцита присоединять тромбоциты. Кроме того, в изученной группе наблюдалось повышение спонтанной агрегации тромбоцитов, вторичное снижение агрегации на коллаген, адреналин. Оценка лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимоотношений может быть использована для контроля эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарная ангиопластика, рестеноз, агрегация тромбоцитов

LEUKOCYTE-PLATELET RELATIONSHIPS IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY INSUFFICIENCY AFTER ANGIOPLASTY WITH STENTING**L.S. Gagarkina, S.J. Tsarenok, V.V. Gorbunov****Chita State Medical Academy, Chita
Railway Clinical Hospital at Chita II station of Russian Railway Ltd, Chita**

In patients with an ischemic heart disease, the stable angina of a pressure of III functional class, after treatment of coronary angioplasty with stent implantation of coronary, reveals infringements of adhesive interactions between platelets and leukocytes, increase of spontaneous platelets aggregation, secondary decrease in aggregation on collagen, adrenaline. The assessment of the given parameter can be used for the control of efficiency of spent therapy.

Key words: ischemic heart disease, coronary angioplasty, restenosis, aggregation of thrombocytes

В настоящее время на коронарное стентирование приходится 80–90 % всех эндоваскулярных вмешательств. Это связано с высокой эффективностью лечения данной патологии и значительным снижением количества послеоперационных осложнений.

Одним из основных факторов, влияющих на результаты и выживаемость после чрескожной транслюминальной коронароангиопластики (ЧТКА) и стентирования, является рестеноз — сужение просвета сосуда более чем на 50 % в отдаленном периоде после интервенционных процедур. Клинически рестеноз проявляется как рецидив стенокардии. Установлено, что рестеноз возникает в основном в первые три месяца после установки эндоваскулярного протеза и представляет собой комбинацию тромбоза, клеточной пролиферации и ремоделирования сосудистой стенки в зоне манипуляции [1, 6]. В патогенезе образования тромба ведущую роль играют изменения функциональной активности тромбоцитов. В общем кровотоке тромбоциты вступают в контакт с циркулирующими лейкоцитами [2, 5]. Посредством тромбоцитов лейкоциты адгезируют на поверхности активированного эндотелия или прикрепляются к белкам экстрацеллюлярного матрикса. При этом активированные кровяные пластинки продолжают прилипать к лейкоцитам и лейкоцитарно-тромбоцитарным агрегатам, что

приводит к дальнейшему росту клеточного скопления на поверхности сосудистой стенки. Главными участниками активирования процессов воспаления и тромбообразования являются цитокины [3, 6]. Повышенные уровни интерлейкинов 6 и 8 ассоциируются с развитием рестеноза артерии [3]. Адгезивные взаимодействия между тромбоцитами и лейкоцитами являются ведущими звеньями механизмов, обеспечивающих миграцию лейкоцитов в зону повреждения и развитие там иммунных и репаративных реакций. Такие факторы риска, как гиперлипидемия, воспаление, гиперфибриногенемия способствуют усилению агрегации тромбоцитов, что приводит к нарушению реологии крови [7].

Между тем, эти процессы практически не изучены при формировании рестенозов после ангиопластики у больных с хронической коронарной недостаточностью. Более того, до сих пор остается неясным, насколько взаимосвязаны между собой расстройства сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с содержанием белков острой фазы воспаления, уровнем лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии.

Цель исследования: определение содержания лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов и агрегационных свойств тромбоцитов у пациентов с хронической коронарной недостаточностью, подвергшихся ангиопластике со стентированием, уточнить распространенность гиперфибриногенемии, дислипидемии у данной категории больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включено 65 пациентов, среди которых 35 с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения III функционального класса (средний возраст $57 \pm 7,4$ лет), прошедших коронарную ангиопластику с имплантацией коронарного стента с целью реваскуляризации миокарда. Группу сравнения составили 30 пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения III функционального класса, сопоставимых по полу и возрасту, находившихся на обследовании в НУЗ ДКБ на ст. Чита II, получавших консервативную терапию.

Баллонная ангиопластика со стентированием у всех больных выполнена в плановом порядке на базе краевой клинической больницы г. Читы. Непосредственных осложнений ангиопластики не было отмечено, все больные были выписаны в соответствующие сроки. После выписки больные получали терапию -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, клопидогрелем (плавикс, зилт) и аспирином, статинами (аторвастатин, симвастатин). Содержание лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) в крови оценивали по оригинальной методике Ю.А. Витковского и соавт. Камерным методом подсчитывали число лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов на 100 клеток, которое выражали в процентах. Агрегацию оценивали с использованием двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола» (Москва). В качестве индуктора агрегации тромбоцитов применяли растворы в конечной концентрации: АДФ (5 и 2,5 мкг/мл), коллагена (1 мг/мл) и адреналина (1,25 мкг/мл) ООО «Технология-стандарт» (Барнаул). Оценивали кривую степени агрегации в относительных единицах и кривую степени светопропускания в процентах. По кривой среднего размера агрегатов определяли степень агрегации — максимальное значение среднего размера агрегатов после добавления индуктора в относительных единицах (Ед), скорость агрегации — максимальный наклон кривой среднего размера в относительных единицах в минуту (Ед/мин). По кривой светопропускания исследовали степень агрегации — максимальное приращение светопропускания после добавления индуктора (в процентах, %), скорость агрегации — максимальный наклон кривой светопропуска-

ния (в процентах в минуту, %/мин). Исследуемые показатели изучались до ангиопластики, через 5 дней после вмешательства, затем через 3 месяца на фоне проводимой двухкомпонентной дезагрегантной терапии (аспирином и клопидогрелем). У всех пациентов оценивался исходный уровень фибриногена сыворотки крови, липидный профиль.

При статистическом анализе данных применялся пакет программ STATISTICA (6.0). Для сравнения средних величин 2 групп с нормальным распределением применялся расчет критерия t Стьюдента. В случае ненормального распределения значений использовались критерии Манна — Уитни и Вилкоксона. Уровень значимости p принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании выявлено, что в опытной группе концентрация фибриногена сыворотки крови исходно была достоверно выше, чем в группе сравнения (табл. 1). Несмотря на проводимую терапию статинами, дислипидемия выявлена более чем у 70 % пациентов, однако достоверных отличий по липидограмме с группой контроля не выявлено.

При изучении содержания лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) в исследуемой группе пациентов исходно выявлено повышение уровня ЛТА ($17,6 \pm 5,7$, $p < 0,04$), снижение лимфоцитарно-тромбоцитарного индекса (ЛТИ), характеризующего среднее число тромбоцитов, способных присоединяться к одному лимфоциту ($2,26 \pm 0,1$, $p < 0,001$). Достоверных изменений ЛТА и ЛТИ в динамике не выявлено ($p > 0,06$) (табл. 2). По данным Витковского и соавт. [4] у больных с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов значительно снижено, что связано с усиленной миграцией активированных лимфоцитов и тромбоцитов за пределы сосудистого русла и является неблагоприятной реакцией, усиливающей дегенеративные процессы. Однако повышение лимфоцитарно-тромбоцитарной агрегации у больных, подвергшихся коронароангиопластике, также свидетельствует о нарушении адгезивных взаимодействий между тромбоцитами и лейкоцитами, и, возможно, косвенно отражает активность воспалительного процесса на фоне

Таблица 1

Липидный спектр и содержание фибриногена сыворотки крови больных с хронической коронарной недостаточностью, подвергшихся ангиопластике со стентированием

Показатели	Опытная группа, $n = 35$	Контрольная группа, $n = 30$
Фибриноген	$4,4 \pm 0,87$ ($p < 0,04$)	$2,6 \pm 0,74$
Общий холестерин	$5,7 \pm 1,7$	$5,0 \pm 1,9$
Холестерин ЛПНП	$3,87 \pm 2,23$	$3,46 \pm 2,35$
Холестерин ЛПВП	$0,9 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,3$
Триглицериды	$1,2 \pm 0,8$	$0,9 \pm 0,7$

Примечание: p — достоверность различий между здоровыми и больными.

Таблица 2

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных с хронической коронарной недостаточностью, подвергшихся ангиопластике со стентированием, n = 35

Показатели	ЛТА	ЛТИ
До вмешательства	17,6 ± 5,7 (p < 0,04)	2,26 ± 0,1 (p < 0,001)
Через 5 дней	15,4 ± 4,8	1,94 ± 0,2
Через 3 месяца	16,7 ± 5,4	2,3 ± 0,1
Контроль, n = 30	14,8 ± 1,46	3,1 ± 0,25

Примечание: p – достоверность различий между здоровыми и больными.

Таблица 3

Агрегация тромбоцитов (по кривой среднего радиуса) у больных с хронической коронарной недостаточностью, подвергшихся ангиопластике со стентированием (n = 35), M (25 процентиль; 75 процентиль)

Агрегация	Спонтанная		АДФ 5мкг		АДФ 2,5 мкг		Адреналин		Коллаген	
	Степень, ЕД	Скорость, ЕД/мин	Степень, ЕД	Скорость, ЕД/мин	Степень, ЕД	Скорость, ЕД/мин	Степень, ЕД	Скорость, ЕД/мин	Степень, ЕД	Скорость, ЕД/мин
До вмешательства	1,25 (1,01; 1,23) p > 0,5	0,68 (0,14; 0,55)	14,79 (7,39; 14,1) p < 0,01	34,9 (20,85; 42,7)	11,07 (7,5; 11,48) p < 0,05	26,82 (20,73; 33,07)	4,15 (2,07; 5,52)	4,16 (0,85; 6,32)	7,64 (4,02; 9,97)	15,4 (6,07; 21,05)
Через 5 дней	1,44 (1,14; 1,76)	0,24 (0,15; 0,26)	6,83 (3,7; 9,48)	23,3 (18,3; 29,5)	17,99 (8,31; 0,94)	22,9 (20,8; 24,55)	5,5 (3,54; 8,33)	6,79 (1,21; 7,34)	4,84 (2,14; 7,56)	10,78 (1,26; 20,4)
Через 3 месяца	1,15 (1,03; 1,2) p < 0,05	0,39 (0,24; 0,54)	9,81 (8,55; 10,08)	19,56 (18,76; 25,85)	7,0 (6,5; 7,76)	17,63 (16,25; 20,35)	5,27 (3,55; 6,34)	4,24 (1,78; 4,81)	6,8 (4,31; 9,0)	14,91 (3,91; 26,33)
Контроль (n = 30)	0,8 (0; 1,04)	0,3 (0; 0,5)	8,5 (6,7; 9,5)	24,2 (19,0; 27,85)	7,7 (6,7; 7,84)	20,8 (19,6; 23,4)	6,8 (4,64; 8,74)	9,3 (7,62; 9,24)	5,8 (4,34; 7,42)	14,7 (12,86; 17,4)

Примечание: p – достоверность различий между здоровыми и больными.

Таблица 4

Агрегация тромбоцитов (по кривой светопропускания) у больных с хронической коронарной недостаточностью, подвергшихся ангиопластике со стентированием (n = 35) M (25 процентиль; 75 процентиль)

Агрегация	Спонтанная		АДФ 5мкг		АДФ 2,5мкг		Адреналин		Коллаген	
	Степень, ЕД	Скорость, ЕД/мин	Степень, ЕД	Скорость, ЕД/мин	Степень, ЕД	Скорость, ЕД/мин	Степень, ЕД	Скорость, ЕД/мин	Степень, ЕД	Скорость, ЕД/мин
До вмешательства	0,74 (0; 0,69) p > 0,5	1,27 (0,44; 1,24)	26,52 (10,15; 38,4) p < 0,01	48,95 (16,02; 60,6)	13,3 (1,6; 20,05) p < 0,05	31,35 (10,08; 46,95)	22,3 (5,89; 22,2)	5,25 (1,27; 5,7)	36,45 (3,81; 54,85)	42,30 (6,32; 64,45)
Через 5 дней	0,7 (0,77; 0,82)	0,77 (0,35; 0,87)	23,62 (14,18; 35,65)	43,67 (24,6; 70,1)	22,67 (17,75; 27,1)	47,97 (41,05; 53,05)	22,3 (5,89; 22,2)	13,7 (2,59; 19,8)	34,44 (1,46; 52,38)	42,57 (5,52; 55,65)
Через 3 месяца	2,35 (1,5; 3,11)	1,04 (0,9; 1,13)	37,03 (27,98; 43,2)	55,87 (48,7; 68,15)	17,14 (9,16; 22,1)	41,1 (27,1; 48,85)	19,53 (14,23; 22,15)	10,41 (7,18; 12,35)	30,46 (11,98; 37,22)	39,67 (8,79; 50,33)
Контроль (n = 30)	0,5 (0,3; 0,77)	1,0 (0,9; 1,34)	65,4 (54,4; 72,5)	76,9 (58,9; 89,15)	56,2 (41,2; 68,2)	57,6 (49,2; 63,8)	55,4 (43,2; 63,15)	46,0 (39,18; 53,1)	84,6 (72,6; 92,1)	110,8 (94,6; 125,7)

Примечание: p – достоверность различий между здоровыми и больными.

агрессивно протекающего атеросклероза. Вопрос о прогностической значимости повышения лимфоцитарно-тромбоцитарной агрегации остается открытым.

При изучении агрегационной функции тромбоцитов у данной категории больных достоверных отличий от контрольной группы со стороны спонтанной агрегации не выявлено (табл. 3, 4). При изучении индуцированной агрегации отмечено ее снижение на адреналин, коллаген. На индукцию АДФ, напротив, достоверно возрастали как скорость, так и степень агрегации тромбоцитов. В динамике наблюдения через 5 дней достоверных

различий от исходного уровня не выявлено. Через 3 месяца после стентирования отмечено повышение скорости спонтанной агрегации тромбоцитов по сравнению с дооперационным периодом, при этом степень агрегации существенно не менялась. На исследуемые индукторы сохранялась тенденция к снижению агрегации кровяных пластинок, наиболее выраженная на адреналин и коллаген. Уменьшение агрегационной активности тромбоцитов на действие различных лигандов, вероятно, связано с увеличением их спонтанной агрегации, с другой — действием двухкомпонентной дезагрегантной терапии.

В целом, необходимо отметить высокую клиническую эффективность ангиопластики в изученной группе. Так, через 3 месяца после интервенционного вмешательства 89 % пациентов отмечали отсутствие ангинозных приступов и высокую толерантность к физической нагрузке. В опытной группе (ангиопластика) 31 % был представлен работниками ОАО «РЖД», которым планировалось оформление соответствующих групп инвалидности. После коронарной ангиопластики более 50 % пациентов сохранили свою профессиональную активность на различных предприятиях ОАО «РЖД».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронарная ангиопластика со стентированием при хронической коронарной недостаточности характеризуется высокой клинической эффективностью и позволяет сохранить профессиональное долголетие (в том числе работников ОАО «РЖД»). Вместе с тем, среди пациентов, подвергнутых ангиопластике, значительна доля лиц, которая относится к группе высокого риска рестеноза. У этой категории больных наблюдается нарушение адгезивных взаимодействий между тромбоцитами и лейкоцитами, выражающееся в повышении лимфоцитарно-тромбоцитарной агрегации и снижении способности одного лимфоцита присоединять к себе тромбоциты, повышена спонтанная агрегация тромбоцитов, наблюдается вторичное снижение агрегации на коллаген, адреналин. Указанные лабораторные показатели могут быть дополнительными критериями эффективности проводимой терапии.

Сведения об авторах

Гагаркина Людмила Сергеевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ЧГМА, врач кардиолог I кардиологического отделения НУЗ ДКБ на ст. Чита II ОАО «РЖД», 672 000 г. Чита, ул. Токмакова, д. 46, кв. 72; тел. 8-924-272-66-42; e-mail: gagarklyus@mail.ru

Царенок Светлана Юрьевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ЧГМА, к.м.н., тел. 8-914-465-98-83

Горбунов Владимир Владимирович – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ЧГМА, проф., д.м.н., тел. 8-914-470-29-33

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с.
2. Витковский Ю.А. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования / Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник, А.В. Солпов // Иммунология. — 1999. — № 4. — С. 35–37.
3. Показатели хронического воспаления у больных ишемической болезнью сердца при развитии рестеноза в коронарном стенте / В.Г. Наумов, А.Б. Сумароков, М.В. Ежов, Е.Н. Александрова и др. // Кардиология. — 2005. — № 1. — С. 14–17.
4. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокины у больных с различными формами ишемической болезни сердца / Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник, А.В. Говорин, С.В. Жеребцова и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2009. — № 1. — С. 49–63.
5. Широкова Т.Е. Активация тромбоцитов и изменения эритроцитов как причина возникновения тромботических и реологических нарушений у больных ИБС / Т.Е. Широкова, А.В. Ваваев, Н.А. Довлатова // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2008. — № 1. — С. 62–69.
6. Dargas G. Management of restenosis after coronary intervention / G. Dargas, V. Fuster // Am. Heart J. — 1996. — Vol. 132. — P. 428–436.
7. The concomitant appearance of aggregated erythrocytes, leukocytes and platelets in the peripheral blood of patients with risk factors for atherothrombosis / R. Fusman, R. Rotstein, S. Berliner et al. // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2001. — Vol. 25, N 3–4. — P. 165–173.