

УДК 616.12-005.4-079.4+[616-018.74:616-008.6]-085.014.425

¹Н.М.Лупач, ¹В.Н.Потапов, ¹Е.А.Хлудеева, ²Я.Баофен, ³А.А.Артюков, ³П.А.Лукьянов**ОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИИ
У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**¹Владивостокский государственный медицинский университет,²Харбинский медицинский университет, Харбин, Китай,³Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток**РЕЗЮМЕ**

Изучено состояние оксидантного статуса во взаимосвязи с эндотелиальной дисфункцией у больных стабильной стенокардией напряжения 1-2 функционального классов. Выраженность окислительного стресса оценивали по уровню общей оксидантной и общей антиоксидантной активности, нитрооксидпродуцирующую функцию эндотелия – по уровню метаболитов оксида азота в сыворотке крови. Установлено, что у больных ишемической болезнью сердца имеется выраженный дисбаланс оксидантного статуса. Применение природного антиоксиданта способствует коррекции установленных нарушений и уменьшает эндотелиальную дисфункцию.

SUMMARY

N.M.Lupach, V.N.Potapov, E.A.Khludeeva,
Ya. Baofen, A.A.Artukov, P.A.Lukyanov

**CORRECTION OF OXIDATIVE STATUS
AND ENDOTHELIUM DYSFUNCTION ON
STABLE ANGINA PECTORIS PATIENTS**

The oxidative status and endothelial dysfunction were investigated at patients with stable angina of 1-2 functionary classes. The oxidative stress were characterized as total oxidative and total antioxidant activity, and inducible NO synthase activity – as nitrite/nitrate level in serum. As was determined patients with coronary heart diseases have the oxidative status misbalance. Nature antioxidant complex promoted correction of the balance of the oxidative status and diminished the endothelium dysfunction.

В настоящее время атеросклероз рассматривается как «свободнорадикальная патология», т. е. заболевание, в этиологии и патогенезе которого свободнорадикальные процессы играют весьма важную роль [2, 6]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) – это окисление молекулярным кислородом полиненасыщенных жирнокислотных остатков фосфолипидов биологических мембран. Как в норме, так и при патологии ПОЛ участвует во многих жизненно важных процессах: транспорте электронов в цепи дыхательных ферментов, синтезе простагландинов и лейкотриенов, профилактике и дифференцировке клеток,

фагоцитозе, окислительном фосфорилировании, регуляции проницаемости мембран. Кроме того, ПОЛ принимает участие в процессах регуляции липидного состава биомембран и мембраносвязанных ферментов. ПОЛ – это физиологический процесс, постоянно протекающий в клеточных мембранах и внутри клетки, который меняет их липидный состав и активность липидзависимых мембраносвязанных ферментов [2, 7].

Свободнорадикальная гипотеза этиологии атеросклероза не только не противоречит двум другим общепринятым гипотезам, объясняющим возникновение атеросклеротических бляшек липидной инфильтрацией стенки сосуда или повреждением сосудистого эндотелия, но и существенно дополняет их [6].

Известно также, что одной из причин дисфункции эндотелия является нарушение биодоступности оксида азота (NO). Это может быть связано с выработкой супероксиданиона, который быстро связывает и инактивирует NO. Установлено, что продукция супероксиданиона сосудистой стенкой повышена при гиперхолестеринемии, сахарном диабете, артериальной гипертензии и курении. Кроме того, в результате взаимодействия супероксиданиона и NO образуется высокотоксичный пероксинитрит, который активирует перекисное окисление липидов, образование альдегидов, тем самым способствуя атерогенной модификации липопротеидов низкой плотности.

Проблема совершенствования фармакотерапии ИБС является одной из наиболее актуальных в современной кардиологии. Принимая во внимание роль окислительного стресса в функции эндотелиальной дисфункции и связанных с ней воспалительных, тромботических и других не менее важных процессов нарушения внутрисосудистого гомеостаза, антиоксидантная коррекция окислительного стресса у больных ИБС представляется весьма перспективным направлением комплексной терапии атеросклероза [4].

Однако в последнее время необходимость использования экзогенных антиоксидантов природного и синтетического происхождения в качестве ангио- и кардиопротекторов при терапии различных форм ИБС и ее осложнений была поставлена под сомнение [3, 6]. Это связано с тем, что если в ранее проведенных многочисленных клинических исследованиях у больных ИБС, в том числе двойных слепых и плацебо-контролируемых, с использованием ангиографического контроля, был продемонстрирован положительный эффект α -токоферола и других природных витаминов-антиоксидантов на течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [10, 11], то в

недавно завершившемся многолетнем исследовании «Защита сердца» (HPS) не было установлено благоприятного влияния витаминов-антиоксидантов на смертность от ССЗ [9].

Всесторонний критический анализ причин неоднозначности полученных результатов по применению витаминов-антиоксидантов у больных с ССЗ показал необходимость проведения дальнейших исследований для разработки эффективных патогенетических принципов и показаний к применению антиоксидантной терапии при ССЗ и поиска новых, более эффективных антиоксидантных препаратов.

В литературе имеются единичные сообщения об антиоксидантных и кардиопротективных свойствах препаратов нового перспективного класса водорастворимых антиоксидантов – полигидроксинафтохинонов, которые являются природными пигментами и содержатся в панцирях и иглах морских ежей [1, 5]. Ранее проведенные клинические исследования показали эффективность препарата Гистохром в коррекции окислительного стресса при инфаркте миокарда, а также в уменьшении размеров инфаркта в 2 раза [1].

Целью настоящей работы явилось изучение состояния оксидантной и антиоксидантной систем у больных стабильной стенокардией 1-2 ФК во взаимосвязи с нитрооксидпродуцирующей функцией эндотелия сосудов и возможностей их коррекции природными антиоксидантами.

Материалы и методы

Исследования проводились на базе Приморского краевого кардиологического центра, г. Владивосток. Обследовано 30 пациентов с ИБС 1-2 ФК (14 мужчин и 16 женщин; средний возраст – 53,7 года). У всех пациентов выявлены факторы риска ИБС (гиперхолестеринемия у 24 человек, курение – 8 мужчин, отягощенная наследственность по ИБС, АГ – 25, избыточная масса тела, ИМТ>26 – 14 чел, АГ – 22 чел.). Диагноз ИБС подтвержден клинически – стабильная стенокардия напряжения (СН) 1-2 ФК, и верифицирован согласно классификации NYHA данными нагрузочных тестов (тредмил-тест, велоэргометрия), эхокардиографии.

Критериями исключения больных группы обследования явились острый инфаркт миокарда, наличие застойной сердечной недостаточности 3-4 ФК, сахарного диабета, почечной и печеночной недостаточности. Контрольную группу составили 20 человек возраста 40±3 года (16 мужчин, 4 женщины) без клинических проявлений ИБС, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии.

Больные основной (опытной) группы получали стандартную терапию и дополнительно экстракт морских ежей перорально. До начала и после окончания комплексного лечения всем больным определяли общую оксидантную (ООА) и общую антиоксидантную (ОАА) активность сыворотки крови и суммарный уровень метаболитов NO.

В исследовании использовались образцы периферической крови из локтевой вены, взятые утром натощак. Плазму получали центрифугированием при 3000 об/мин в течение 20 мин. Полученные образцы хранились при $t -80^{\circ}\text{C}$. Измерения проводились в одной серии после сбора всех образцов крови.

В плазме крови определяли ООА и ОАА (%) колориметрическим методом, разработанным в лаборатории химии неинфекционного иммунитета ТИБОХ ДВО РАН.

Исследование нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия сосудов – определение стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови производилось согласно протоколу, утвержденному фирмой "Biogenesis" (Великобритания). Оценку суммарного уровня метаболитов NO (NO_x) проводили колориметрическим методом с использованием реактива Грейса для нитрит-иона [13] и восстановления нитрат-иона до нитрит-иона кадмиевой пылью, импрегнированной медью [12].

Статистическая обработка материала проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с использованием встроенного пакета статистического анализа Microsoft Excel. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Значения исследуемых показателей в контрольной группе приведены в таблице. Коэффициент отношения общей оксидантной и антиоксидантной активности составил 0,087, коэффициент их корреляции имел низкое значение (-0,21), что указывало на стабильное состояние систем оксидации и антиоксидантной защиты. Это подтверждает положение о том, что в нормальных условиях жизнедеятельности, при функционировании живых систем в условиях физиологического оптимума существует про- и антиоксидантное равновесие, которое является важнейшим механизмом окислительного гомеостаза. Равновесие это носит подвижный характер, представляет собой равнодействующую противоположно направленных процессов.

Таблица

Состояние оксидантного статуса и уровень метаболитов NO у больных ИБС

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа	
		исходные значения	после приема экстракта морских ежей
ООА, %	10,9±2,2	16,9±3,3	11,0±2,0
ОАА, %	124,1±4,8	113,9±5,4	121,1±4,5
метаболиты NO, мкмоль/л	47,1±1,9	39,9±4,2	43,7±4,4

У больных ИБС отмечено повышение общей оксидантной активности в сыворотке крови до $16,9 \pm 3,3\%$, что достоверно ($p < 0,05$) отличается от показателей контрольной группы.

В условиях ишемии как проявления напряжения усиливаются катаболические процессы, возрастает количество окисленных и частично окисленных, в том числе и радикальных продуктов, активных форм кислорода, происходит активация ПОЛ. Интенсификация свободнорадикальных процессов в тканях в условиях недостаточности эндогенной антиоксидантной системы может оказывать прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, способствовать аритмогенной активности миокарда, активировать прокоагулянтную систему крови.

Важно отметить, что в условиях усиления процессов свободнорадикального окисления и отсутствии адекватной активации защитных механизмов антиокисления в тканях также может реализовываться повреждающее действие на эндотелий с ускорением процессов деградации эндотелиального NO.

В опытной группе отмечается снижение ОАА до $113,9 \pm 5,4\%$, что достоверно ($p < 0,05$) отличается от показателей контрольной группы. Коэффициент отношения общей оксидантной и антиоксидантной активности увеличился до $0,14 \pm 0,02$, при этом проявилась сильная корреляционная связь ($r = 0,92$). Появление сильной корреляционной связи свидетельствует об активации защитных систем в условиях окислительного стресса. Таким образом, повреждения структур сосудистой стенки, вызванные атеросклеротическими процессами у больных СН 1-2 ФК, сопровождается активацией ПОЛ, сдвигом про- и антиоксидантного равновесия.

Однако обращает на себя внимание снижение уровня метаболитов NO у больных ИБС в условиях активации оксидантных систем. Недостаточность адаптационных возможностей антиоксидантной защиты может являться условием развития эндотелиальной дисфункции с деградацией эндотелиального NO, нарушением его биодоступности. У больных ИБС это может являться существенным фактором прогрессирования заболевания и его морфологической основы – атеросклероза. При этом очевидно, что гипоантиоксидантемия и гиперлипидпероксидемия не являются специфическими признаками атеросклероза, но важный вклад свободнорадикальных процессов в этиологию и патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы на основании имеющихся в настоящее время экспериментальных и клинических данных представляется несомненным [2, 3, 6, 7, 8].

Прием экстракта морских ежей привел к достоверным изменениям показателей общего оксидантного и антиоксидантного статуса. Повышение уровня ОАА до $121,1 \pm 4,5\%$ сопровождалось снижением активности оксидантной системы. Восстановился баланс этих систем, оксидантный индекс (ОИ) приблизился к значениям в контрольной группе ($OI = 0,09$). При этом сохранялась сильная корреляционная связь между ООА и ОАА, $r = 0,84$. Корреляция оксидантного статуса сопровождалась достоверными изменениями показателей, характеризующих функциональ-

ную способность эндотелия. Уровень метаболитов NO повысился до $43,7 \pm 4,4$, приблизившись к таковому в контрольной группе ($p < 0,05$). Сильные корреляционные связи ОАА и ООА с метаболитами NO ($r = 0,98$ и $0,93$ соответственно) доказывают заинтересованность оксидативного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных с факторами риска и клиническими проявлениями ИБС (СН 1-2 ФК) имеется дисбаланс между системами оксидации и антиоксидантной защиты. Он сопровождается нарушением функции эндотелия с гипопродукцией и/или инактивацией NO. Учитывая, что окислительный стресс может оказывать непосредственное влияние на функционирование эндотелия, это является существенным фактором развития эндотелиальной дисфункции и поддержания провоспалительных, протромботических, пролиферативных и вазоконстрикторных процессов. При этом у больных ИБС создаются условия для прогрессирования уже имеющихся атеросклеротических повреждений стенки сосуда.

Применение природных антиоксидантов на основе экстракта морских ежей, содержащих эхинохром как главный действующий субстрат препаратов серии «Гистохром», в комплексной терапии больных ИБС (СН 1-2 ФК) является перспективным направлением, способствующим восстановлению баланса оксидантного статуса и уменьшению эндотелиальной дисфункции.

Работа выполнена при поддержке грантами ДВО РАН и РФФИ (офи-а 05-04-08103).

ЛИТЕРАТУРА

1. АТФ-сберегающий эффект гистохрома при острой ишемии миокарда больных ишемической болезнью сердца [Текст]/А.Афанасьев, Т.В.Ласукова, А.М.Чернявский//Бюл. эксперим. биол. мед.-1997.-Т.124, №12.-С.669-671.
2. Перекисное окисление и стресс [Текст]/Барабой В.А. [и др.]-СПб.: Наука, 1992.-148 с.
3. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда [Текст]/Голиков А.П. [и др.]/Кардиология.-2005.-№7.-С.21-26.
4. Биоантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии [Текст]/А.И.Журавлев.- М.: Наука, 1982.- 234 с.
5. Антиоксидант гистохром: влияние на перекисное окисление липидов и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией [Текст]/Закирова А.Н. [и др.]/Тер. арх.-1996.-№8.-С.2-14.
6. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra [Текст]/В.З.Ланкин, А.К.Тихазе, Ю.Н.Беленков//Кардиология.-2004.-№2.-С.72-80.
7. Антифосфолипидный синдром [Текст]/Е.Л.Насонов.-М.: Литература, 2004.-40 с.
8. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях [Текст]/О.Д.Остроумова, Р.Э.Дубинская//Кардиология.-2005.-№2.-С.59-63.

9. Heart Protective Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial [Text]/ Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF//Lancet.-2002.-Vol.360.-P.23-33.

10. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduce progression of coronary artery atherosclerosis [Text]/Hodis H.N. [et al.]/JAMA.-1995.-Vol.273.-P.1849-1854.

11. Lower ischemic heart disease incident and mortality among vitamin supplement users[Text]/F.Meyer,

I.Baitrati, G.R.Dagenais//Can. J. Cardiol.-1996.-Vol.12.-P.930-934.

12. Simple, efficient reduction column for use in automated determination of nitrate in water [Text]/M.P.Stainton//Anal. Chem.-1974.-Vol.46, №11.-P.1616.

13. Tumor-dependent increased plasma nitrate concentrations as an indication of the antitumor effect of flavone-8-acetic acid and analogues in mice [Text]/L.L.Thomsen, L.M.Ching//Cancer Res.-1991.-Vol.51.-P.77-82.

Поступила 22.11.2006

УДК 616.23.25-007.253-089.844

G. Massard, E.A. Kochetkova, X. Ducrocq, N. Durrleman,
M. Vasilescu, N.M. Kondrashova, J.M. Wihlm

BRONCHOPLEURAL FISTULA COMPLICATING PNEUMONECTOMY: RESULTS OF EARLY REDO-SUTURE WITH MYOPLASTY

Service de Chirurgie Thoracique Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Hopital Civil

SUMMARY

Treatment of bronchopleural fistula complicating pneumonectomy classically requires multiple staged operations and a prolonged period of treatment. This study presents the results of an attempt at immediate primary repair with myoplasty. From 1995 to 2003, 377 patients underwent pneumonectomy for primary lung cancer. Bronchopleural fistula developed in 15 (3.9 %). Three patients did not undergo ideal repair because of moribund status for 2 and concomitant esophageal leak in 1. Twelve patients underwent rethoracotomy for repair ; 2 of them had patent empyema. Protection of the bronchial suture was made with the serratus anterior muscle in 5, latissimus dorsi in 3, and diaphragm in 4. Ideal repair was successful in 10 of the 12 patients, who were discharged at a mean delay of 18.5 days. There was no late recurrence of fistula. Two repairs failed in patients with patent empyema, who required subsequent thoracoplasty. Immediate repair with protective muscular flap is a viable option to treat bronchopleural fistula at the very early stage before patent empyema has declared.

РЕЗЮМЕ

G.Massard, E.A.Kochetkova, X.Ducrocq,
N.Durrleman, M.Vasilescu, N.M.Kondrashova,
J.M.Wihlm

ПНЕВМОНЭКТОМИЯ, ОСЛОЖНЕННАЯ БРОНХИАЛЬНЫМ СВИЩОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ СРОЧНОЙ ПОВТОРНОЙ ОПЕРАЦИИ С ПОВТОРНЫМ ШВОМ И МИОПЛАСТИКОЙ

Традиционное лечение бронхоплеврального свища после пневмонэктомии требует нескольких повторных операций и продолжительного периода лечения. Это исследование представляет результаты использования неотложного повторного шва с миопластикой для безотлагательного первичного заживления. В период с 1995 по 2003 проведено 377 пневмонэктомий, причиной которых явился первичный рак легких. Бронхиальный свищ развился у 15 (3.9 %) больных. Состояние 3-х пациентов не позволило проведение повторной операции, так как 2 из них умирали от сепсиса, и у 1 – обнаружен сепсис с пищеводным свищом. Повторная торакотомия была проведена у 12 пациентов; у 2-х из них диагностирована от эмпиемы. Повторный шов провели посредством миопластики зубчатой передней мышцей у 5 больных, широчайшей мышцей спины у 3 человек, и диафрагмой у 4. Полное заживление прошло у 10 пациентов и они были выписаны через 18,5 дней. Рецидива свища не было. У 2 больных с эмпиемой зарегистрирована несостоятельность повторного шва, поэтому им проведена торакопластика. Таким образом, повторный шов с миопластикой является оптимальным лечением у пациентов после пневмонэктомии, осложненной бронхиальным свищем до появления эмпиемы.