

ПРЕДИКТОРЫ МАЛЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МИОКАРДА В СВЯЗИ С ЧРЕСКОЖНЫМИ КОРОНАРНЫМИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

*Людмила Викторовна Кремнева, Татьяна Дмитриевна Журавлева,
Екатерина Николаевна Валуева, Ольга Викторовна Абатурова, Сергей Васильевич Шалаев*

*Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН (директор – чл.-корр. РАМН,
проф. И.В. Медведева)*

Реферат

Проведена оценка клинико-ангиографических характеристик, модифицированной формы липопротеинов низкой плотности, содержащих холестерин иммунных комплексов, показателей воспаления, уровня нитритов, глюкозы и миокардиальной фракции креатинкиназы в крови, как возможных предикторов малых повреждений миокарда в связи с чрескожными коронарными вмешательствами. При логистическом регрессионном анализе предикторами любого повышения по отношению к норме миокардиальной фракции креатинкиназы в связи с проведением чрескожных коронарных вмешательств явились 2 показателя – наличие нарушений углеводного обмена и длительность анамнеза.

Ключевые слова: чрескожные коронарные вмешательства, повреждения миокарда, предикторы повреждения.

Метод чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) широко применяется для лечения больных ИБС, так как не только увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и замедляет прогрессирование сердечной недостаточности (СН), но при обострениях заболевания улучшает ближайший и отдаленный прогнозы. Однако процедура ЧКВ чревата развитием осложнений, поскольку сопровождается микроповреждениями стенки сосуда в зоне вмешательства, что может привести к нарушению функции эндотелия, активации процессов воспаления, тромбообразования и развитию осложненных ИБС. Частота малых повреждений миокарда при ЧКВ зависит как от клинических факторов, особенностей состояния коронарного русла и операционных характеристик, так и от ряда биохимических показателей – активности реакций воспаления, функционального состояния тромбоцитов и эндотелиоцитов, выраженности оксидативного стресса и других параметров [9, 10, 14]. Однако данные литературы о роли биохимических факторов в развитии малых повреждений мио-

карда в связи с ЧКВ немногочисленны и противоречивы.

Целью настоящего исследования являлась оценка клинико-ангиографических характеристик, модифицированной формы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), содержащих холестерин иммунных комплексов (ХС ЦИК), показателей воспаления, уровня нитритов в крови, проводимой фармакотерапии как возможных предикторов малых повреждений миокарда в связи с ЧКВ.

Показания и противопоказания к проведению ЧКВ определяли используя рекомендации Американской ассоциации сердца [4]. В исследование не включали больных старше 70 лет, при острых или обострении хронических воспалительных заболеваний, тяжелых заболеваниях почек, печени, легких, в стадии декомпенсации сахарного диабета, при IV функциональном классе (ФК) СН по NYHA.

В исследование вошли 66 больных стабильной стенокардией (СС) II-III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Средний возраст больных составлял $55,6 \pm 7,7$ года, длительность ИБС – $3,5 \pm 4,3$ года. Инфаркт миокарда (ИМ) ранее перенесли 37 (56,1%) пациентов. Симптомы СН в рамках I ФК по NYHA выявлены у 10 (15,2%), II ФК – у 46 (69,7%), III ФК – у 9 (13,6%) лиц. Сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) зарегистрирована у 53 (80,3%) больных, длительность АГ составляла $9,4 \pm 8,6$ года. Нарушенный тест толерантности к глюкозе (НТТГ) выявлен у 2, компенсированный сахарный диабет легкой степени – у 3, средней тяжести – у 6 лиц. Однососудистое стеногическое поражение коронарного русла по данным коронарографии имелось у 36 (54,5%), многососудистое – у 30 (45,4%) больных, преобладал С-тип сте-

Таблица 1

Клинико-ангиографические, операционные характеристики, терапия больных СС, направляемых на ЧКВ

Характеристики больных	Уровень МВ-КК после ЧКВ		p
	≤ 25 ед/л (n= 47)	>25 ед/л (n=19)	
Возраст, лет	56,6±8,1	52,9±6,2	0,08
Длительность ИБС, лет	3,6±4,25	3,1±4,61	0,503
ФК СН: I-II-III, %	14,9–70,2–12,8	15,8–68,4–15,8	0,760
ИМ в анамнезе	26 (55,3%)	11 (57,9%)	0,94
Число больных с АГ	37 (78,7%)	15 (78,9%)	0,567
Длительность АГ, лет	7,6±7,2	13,6±10,6	0,061
Сахарный диабет	5 (10,6%)	4 (21,1%)	
НТТГ	1 (2,1%)	1 (5,3%)	0,04
Однососудистое поражение	26 (55,3%)	10 (52,6%)	
Многососудистое поражение	21 (44,7%)	9 (47,4%)	0,905
Характеристики ЧКВ:			
ЧКВ с предилатацией	15 (31,9%)	8 (42,1%)	
прямое стентирование	32 (68,1%)	11 (57,9%)	0,435
давление раздувания баллона, атм	16,1±3,29	15,8±3,65	0,971
время тракций	56,2±40,3	69,5±49,0	0,313
диаметр стента, мм	3,2±0,37	3,2±0,39	0,668
длина стентированного участка, мм	22,4±8,80	25,6±13,41	0,808
количество оперирован.стенозов:1/2/3	78,7%/21,3%/0%	68,4%/21,1%/10,5%	0,287
Лечение:			
бета-блокаторы	41 (87,2%)	18 (94,7%)	0,667
ИАПФ	35 (74,5%)	13 (68,4%)	0,998
клопидогрель + аспирин	47 (100%)	19 (100%)	1,0
антагонисты кальция	13 (27,7%)	7 (36,8%)	0,757
статины	40 (85,1%)	16 (84,2%)	0,771

нозов. Перед проведением ЧКВ всем пациентам была назначена комбинированная терапия дезагрегантами: клопидогрелем в нагрузочной дозе 300 мг и поддерживающей в 75 мг в сутки и аспирином в дозе 75–100 мг в сутки. β-блокаторы получали 59 (89,4%) человек, ИАПФ – 48 (72,7%), нитраты пролонгированного действия – 40 (60,6%), антагонисты кальция – 20 (30,3%), статины – 55 (83,3%).

ЧКВ выполняли по общепринятой методике. Перед коронарной ангиопластикой внутриартериально болюсом вводили нефракционированный гепарин. Всем пациентам выполняли ЧКВ со стентированием, при этом ЧКВ с предилатацией пораженного участка артерии – 23 (34,8%) больным, остальным – прямое стентирование. Металлические типы стентов были имплантированы 23 (34,8%) пациентам, стенты с лекарственным покрытием (преимущественно стенты «СУРНЕР») – 43 (65,2%). Множественное стентирование артерий проводилось 15 (22,8%) пациентам. Непосредственный ангиографичес-

кий результат во всех случаях был успешным.

Исходно, до проведения ЧКВ, у больных брали кровь из локтевой вены в утренние часы натощак для определения уровней миокардиальной фракции креатинкиназы (МВ-КК), фракций липидов, ХС ЦИК, нитритов и показателей воспаления. На следующее утро после вмешательства повторно брали кровь для определения уровней МВ-КК, записывали ЭКГ, а при подозрении на инфаркт миокарда (ИМ) пробы крови и запись ЭКГ производили неоднократно. Оценивали частоту случаев превышения верхней границы нормы (25 ед/л) МВ-КК в связи с ЧКВ.

Содержание С-РБ в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом наборами фирмы «BioSystems» (Испания). Уровень ХС ЦИК в крови изучали по методу E.Szondy et al. [13], ЦИК – методом их преципитации в 6% растворе ПЭГ-6000 [2], а содержание нитритов в сыворотке крови – по методу В.Б. Карнюк и др. [1]. Индекс сдвига лейкоцитов

Показатели активности воспаления, уровни фракций липидов, ХС ЦИК, глюкозы и нитритов в крови у больных, направляемых на ЧКВ

Показатели	Уровень МВ-КК после ЧКВ		p
	≤ 25 ед/л (n= 47)	>25 ед/л (n=19)	
Показатели воспаления:			
С-РБ, мг/л	6,3±6,95	5,2±5,04	0,909
ИК, ед/л	161±73,8	177,2±94,3	0,772
количество лейкоцитов в крови (в 1 мкл · 10 ³)	7,1±1,54	7,1±1,30	0,87
ИСЛК, у.е.	2,2±0,74	2,2±0,64	0,851
СОЭ, мм/ч	99±8,24	14,4±11,66	0,219
Фракции липидов, ммоль/л:			
ХС	5,3±1,8	5,3±1,36	0,876
ХС ЛПВП	1,1±0,22	1,1±0,23	0,966
ТГ	1,7±0,77	1,9±1,44	0,62
ХС ЛПНП	3,4±1,24	3,4±1,25	0,871
Глюкоза в крови	5,3±1,07	5,8±1,25	0,067
ХС ЦИК, нмоль/мл	0,19±0,087	0,21±0,062	0,52
Нитриты, нмоль/мл	3,0±2,22	3,2±2,11	0,841

крови (ИСЛК) рассчитывали по соотношению гранулоцитов к агранулоцитам в лейкоформуле крови.

Статистический анализ производили с использованием программы SPSS. Результаты представлены как M±SD, где M – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение. Достоверность различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни, метода сравнения процентов. Для выявления прогностически значимых параметров применяли метод логистического регрессионного анализа. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Повышенные значения МВ-КК (>25 ед/л) после ЧКВ были зарегистрированы у 19 (28,8%) из 66 больных СС. Средняя величина пиковых значений МВ-КК после ЧКВ у лиц с повышенным уровнем данного маркера миокардиального некроза (ММН) составляла 46,8±17,87 ед/л, средний уровень МВ-КК во всей группе пациентов – 11,1±13,20 ед/л. Зарегистрировано 3 (4,5%) случая трехкратного превышения верхней границы нормы МВ-КК в связи с проведением вмешательства. Изменений на ЭКГ, характерных для Q-типа ИМ, у этих больных не выявлено. Клинико-ангиографические, операционные характеристики, проводимая фармако-терапия, показатели воспаления, липидов крови, ХС ЦИК, уровни нитритов в

группах больных с повышенными и не превышавшими норму значениями МВ-КК после ЧКВ представлены в табл. 1 и 2. Из данных таблиц следует, что между группами пациентов выявлены достоверные различия в числе лиц, имевших нарушения углеводного обмена ($p=0,04$): в группе лиц с повышенными значениями МВ-КК было больше пациентов с НТТГ и сахарным диабетом. Достоверных различий по другим параметрам между группами не выявлено, однако имелись отличия, близкие к достоверным ($p < 0,1$) в исходном уровне глюкозы крови, возрасте и длительности анамнеза АГ. При этом в группе лиц с повышенными значениями МВ-КК в связи с ЧКВ был несколько выше исходный уровень глюкозы в крови; у этих пациентов был несколько продолжительнее анамнез АГ и более молодой возраст, чем у больных с уровнями МВ-КК после вмешательства, не превышавшими нормы.

Для выявления предикторов малых повреждений миокарда (о котором судили по повышению уровня МВ-КК после ЧКВ) проводился логистический регрессионный анализ, в который включали переменные при $p < 0,1$ (по данным однофакторного анализа): возраст больных, наличие нарушений углеводного обмена (НТТГ или сахарного диабета), продолжительность анамнеза АГ, исходный уровень глюкозы в крови. Установлено, что

предикторами случаев повышения МВ-КК после ЧКВ являются два показателя: наличие нарушений углеводного обмена ($\beta - 0,975$, $\chi^2 - 5,866$, $p=0,017$) и продолжительность анамнеза АГ ($\beta - 0,087$, $\chi^2 - 4,607$, $p=0,030$). При этом наличие НТТГ или компенсированного сахарного диабета увеличивало относительный риск случаев повышения МВ-КК в связи с ЧКВ в среднем в 6,7 раза (от 1,4 до 31,9 раза), а более продолжительный анамнез АГ ($7,6 \pm 7,2$ года и более) – в 1,1 раза (от 1,01 до 1,2 раза).

В нашем исследовании частота случаев превышения верхней границы нормы МВ-КК в связи с проведением ЧКВ у больных СС составляла 28,8%, т.е. около трети пациентов имели признаки некроза кардиомиоцитов. Средняя величина пиковых значений МВ-КК после ЧКВ в группе больных с повышенным уровнем данного ММН приближалась к двукратному превышению верхней границы нормы. Частота случаев не Q-типа ИМ (трехкратного превышения верхних значений нормы МВ-КК без изменений на ЭКГ, характерных для Q-типа ИМ) составила 3 (4,5%). Полученные результаты вполне соответствуют данным литературы, которые свидетельствуют о том, что частота случаев повышения ММН при ЧКВ колеблется от 8 до 40%, а по мнению некоторых авторов, достигает 70% [6] и зависит от клинических факторов, особенностей анатомии коронарного русла и оперативного вмешательства, проводимой фармакотерапии, тестируемых ММН [3,11]. Частота Q-типа ИМ, по данным разных исследований, варьирует от 0,4 до 4,8% [5,12].

Исходя из результатов исследования, среди клинико-ангиографических и операционных характеристик, проводимой фармакотерапии, анализируемых биохимических тестов независимыми предикторами любого повышения по отношению к верхней границе нормы МВ-КК в связи с ЧКВ являются 2 показателя – наличие нарушений углеводного обмена и длительность анамнеза АГ. Полученные результаты соответствуют данным многоцентровых исследований [7, 8], согласно которым частота осложнений при ЧКВ у больных с сахарным диабетом составляет 15,4%, а без него – 5,8%. Эксперты реко-

мендаций ACC/ANA/SCAT (2005) также относят сахарный диабет и АГ к основным факторам риска неблагоприятных исходов после ЧКВ.

В нашем исследовании ни один из оцениваемых показателей липидного спектра крови, в том числе ХС ЦИК, активности реакций воспаления (С-РБ, ЦИК, количество лейкоцитов в кровотоке, ИСЛК, СОЭ) и уровня нитритов в крови не являлся предиктором развития малых повреждений миокарда после ЧКВ. Полученные результаты могли быть связаны с несколькими факторами: небольшим по объему исследованием, селективностью выборки пациентов, включением в математическую модель не только биохимических, но и клинико-ангиографических, операционных характеристик, проводимой фармакотерапии. Исходя из результатов исследования, большей предиктивной значимостью в отношении развития малых повреждений миокарда при проведении ЧКВ обладают клинические параметры, а не биохимические тесты. Лицам с длительным анамнезом АГ и нарушениями углеводного обмена, вероятно, следует уделять особое внимание при направлении их на ЧКВ, в период проведения вмешательства и после него. У этих пациентов не исключается польза высоких нагрузочных доз клопидогреля, высоких доз статинов, ингибиторов P₂/P₃ рецепторов тромбоцитов для внутривенного введения, кардиоцитопротекторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карнюк В.Б., Черняк Ю.С., Шубич М.Г. Лабораторный мониторинг состояния нитроксидазической вазорелаксации при субаракноидальном кровоизлиянии. // Клин. лаб. диагн. – 2000. – № 5. – с.16-18.
2. Фрейдлин И.С. Усовершенствование технологии некоторых тестов первого уровня оценки иммунного статуса. // Лаб. дело. – 1987. – №11. – С.34-38.
3. Abdelmequid A.E., Topol E.J. The myth of myocardial 'infarctlet' during percutaneous coronary revascularization procedures. // Circulation. – 1996. – Vol.94. – P. 3369-3375.
4. ACC/ANA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1999 PTCA Guidelines). // Circulation. – 2001. – Vol.103. – P. 3018-3041.
5. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E. et al. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology. // J. Am. Coll. Cardiol. Committee for the redefinition of myocardial infarction. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 959-969.
6. Bonz A.W., Lengenfelder B., Strotmann J et al. Effect of additional temporary glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on troponin release in elective percutaneous

coronary interventions after pretreatment with aspirin and clopidogrel. //J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 40. — P. 662-668.

7. Ellis S.G., Roubin G.S., King S.B. et al. In-hospital cardiac mortality after acute closure after coronary angioplasty: analysis of risk factors from 8207 procedures. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1988. — Vol. 11. — P. 211-216.

8. Ellis S.G., Vandormael M.G., Cowley M.J. et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. // Circulation. — 1990. — Vol. 82. — P. 1193-1202.

9. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury. // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 2493-2519.

10. Myler R.K., Shaw R.E., Stertz S.H. et al. Lesion morphology and coronary angioplasty: Current experience and analysis. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 19. — P. 1641-1652.

11. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Coronary Intervention. Results From the ARMYDA Study. // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. 674-678.

12. Srinivas V.S., Brooks M.M., Detre K.M. et al. Contemporary percutaneous coronary intervention versus balloon angioplasty for multivessel coronary artery disease: BARI study. //Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 1627-1633.

13. Szondy E., Horvath M., Mezey L. et al. Free and complexed antilipoprotein antibodies in vascular diseases. //Atheroscler. — 1983. — Vol. 49. — P. 69-72.

УДК 616.234-002.2-02:616/13+127]-07

АРТЕРИАЛЬНАЯ И МИОКАРДИАЛЬНАЯ РИГИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Татьяна Александровна Бродская¹, Борис Израилевич Гельцер²,
Вера Афанасьевна Невзорова¹, Елена Викторовна Моткина¹

¹Кафедра терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки (зав. — проф. В.А. Невзорова), ² кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав. — чл.-корр. РАМН, проф. Б.И. Гельцер) Владивостокского государственного медицинского университета, e-mail: brodskaya@mail.ru

Реферат

У больных ХОБЛ выявлены повышение ригидности аорты и жесткости миокарда левого желудочка. Установлены зависимости ухудшения эластичности аорты и миокарда левого желудочка с уровнями гипоксемии, гипонитрооксидемии, оксидативного стресса, системного воспаления.

Ключевые слова: артериальная ригидность, жесткость миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких.

В настоящее время предметом активных исследований являются системные проявления хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Благодаря этому значительно расширены представления о распространенности, проявлениях и механизмах поражения сердечно-сосудистой системы при ХОБЛ [6, 11, 12]. Получены факты, которые позволяют ос-

14. Zairis M.N., Ambrose J.A., Ampartzidou O. et al. Preprocedural plasma C-reactive protein levels, postprocedural creatine kinase-MB release, and long-term prognosis after successful coronary stenting. //Am. J. Cardiol. — 2005. — Vol. 95. — P. 386-390.

Поступила 19.02.08.

PREDICTORS OF MINOR MYOCARDIAL DAMAGES AFTER TRANSCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA

L.V. Kremneva, T.D. Zhuravleva, E.N. Valueva,
O.V. Abaturova, S.V. Shalaev

Summary

Carried out was an assessment of clinical and angiographic characteristics of modified forms of low-density lipoproteins - cholesterol containing immune complexes, indicators of inflammation, the level of nitrites, glucose and myocardial fraction of creatine kinase in blood as possible predictors of minor damage to the myocardium after transcatheter coronary interventions. During a logistical regression analysis the predictors of any increase relative to the norm of the myocardial fraction of creatine kinase in connection with transcatheter coronary interventions were two indices - the presence of carbohydrate metabolism disorder and duration of disease history.

паривать исключительную роль легочной гипертензии в развитии правожелудочковой недостаточности у таких пациентов. В частности, установлена ее связь с увеличением ригидности легочной артерии, приводящим к стойкому повышению преднагрузки на правый желудочек [2, 3, 8].

Известно, что уже на I стадии ХОБЛ наблюдаются изменения левого желудочка (ЛЖ), главным образом в виде его концентрического ремоделирования с дальнейшим развитием диастолической дисфункции, концентрической гипертрофии и формированием левожелудочковой недостаточности [6, 8, 11, 13]. В последние годы получила развитие концепция повреждения сердца у больных ХОБЛ, базирующаяся на системных проявлениях заболевания. Гипоксия, оксидативный