

Роль ацетилтрансферазной активности в развитии in-stent стеноза у пациентов хронической ишемической болезнью сердца, перенесших процедуру коронарного стентирования.

С.П. Семитко*, И.Э. Кузнецова*, Д.Т. Гуранда**, З.А. Алигишиева*, Д.Г. Иоселиани*¹

*Научно-практический Центр интервенционной кардиоангиологии, Москва

**Лаборатория Биокатализа и биотрансформации НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Основной проблемой процедур стентирования артериальных сосудов было и остаётся развитие рестеноза в области эндоваскулярного вмешательства, что ухудшает прогноз заболевания и приводит к необходимости проведения повторных процедур реваскуляризации. Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием (СЛП) позволило значительно улучшить результаты лечения, одновременно обнажив и ряд новых проблем. Так, например, полимерное покрытие стента и действие лекарственного вещества препятствуют эпителизации протеза, сохраняя тем самым условия для развития тромбоза стента в отдаленные сроки после стентирования. Этот факт потребовал коррекции тактики дезагрегантной терапии в сторону более длительного (до года и более) назначения пациентам аспирина и клопидогреля. В свою очередь, длительный прием двух дезагрегантов способен увеличить риск развития как спонтанных геморрагических осложнений, так и связанных с различными экстренными внекардиальными хирургическими вмешательствами. С другой стороны, около 10% всех пациентов толерантны к стандартной двойной дезагрегантной терапии, в случае которой прием аспирина и клопидогреля в общепринятых дозах не обеспечивает адекватной защиты от возможных тромботических осложнений. Кроме того, немаловажной, на наш взгляд, проблемой является нежелание пациента аккуратно следовать рекомендациям лечащего врача и в течение длительного времени принимать препарат на фоне хорошего самочувствия, что, к сожалению, встречается нередко.

Таким образом, несмотря на очевидные преимущества СЛП в отношении предупреждения рестенозов сохраняется целый ряд проблем, для решения которых в ряде случаев оправданным и эффективным является использование голометаллических протезов. Следовательно, дальней-

ший поиск базовых генетически детерминированных механизмов развития рестеноза в стенте остается актуальной задачей современной клинической медицины.

Сегодня известны многие факторы, так или иначе являющиеся предикторами или причинами развития рестеноза в стенте. Среди них можно выделить такие, как аппозиция стента за счет его неполного раскрытия или неправильного позиционирования; выбор неадекватного размера протеза; развитие краевой диссекции при стентировании; сложные стенозы В2 и С типов; «малый» диаметр целевой артерии; диффузный и кальцинированный характер поражения коронарного русла; остиальное и проксимальное поражение передней межжелудочковой артерии; сахарный диабет и другие.

Процесс развития in-stent стеноза коротко можно представить следующим образом. Непосредственно после имплантации стент покрывается тонким слоем фибрина, а пространство между балками стента и поврежденной стенкой артерии заполняется различными по толщине тромботическими наложениями. В дальнейшем (в сроки от 6 до 12 недель) многослойный тромб замещается внеклеточным матриксом (в состав которого входят коллаген, эластин, гликопротеины и протеогликаны) в толще которого увеличивается количество гладкомышечных клеток, а на поверхности возникают имеющие тенденцию к слиянию очаги эндотелиальной выстилки. В сроки от 3-х до 6 месяцев поверхность неointимы полностью покрывается слоем эндотелиальных клеток; доля экстрацеллюлярного матрикса продолжает увеличиваться, достигая 90% от всего объема гиперплазированной неointимы, количество же гладкомышечных клеток, напротив, уменьшается (1). В последние годы в ряде работ в области абдоминальной хирургии было показано, что синтез и катаболизм внеклеточного компонента соединительной ткани напрямую зависят от скорости процессов ацетилирования.

В зависимости от скорости ацетилирования люди делятся на 2 группы. К одной из них относятся лица, метаболизирующие тест-препараты с высокой скоростью (быстрое ацетилирование), другую отличает низкая скорость процесса мето-

¹101000, Москва, Сверчков пер., 5
Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии
Тел. (495) 624-96-36
Факс (495) 624-67-33
e-mail: davidgi@mail.ru
Статья получена 23 апреля 2008 г.
Принята в печать 4 июня 2008 г.

болирования (медленное ацетилирование). Распределение «медленных» и «быстрых» ацетилаторов генетически детерминировано, остается неизменным в течение всей жизни и не зависит от пола. Формирование фенотипа заканчивается к шестимесячному возрасту. У людей с фенотипом быстрого ацетилирования биосинтез внеклеточного компонента соединительной ткани превалирует над ее катаболизмом. И, наоборот, у людей с фенотипом медленного ацетилирования катаболизм внеклеточного компонента соединительной ткани превалирует над его биосинтезом. В 2000 году С.А. Макаровой и соавторами была выявлена достоверная взаимосвязь фенотипа быстрого ацетилирования с риском развития недостаточности кровообращения у пациентов страдающих ИБС. Именно у «быстрых» ацетилаторов процесс патологического ремоделирования сердца, в основе которого лежит морфологическая реструктуризация миокарда (увеличение доли соединительной ткани), протекает более злокачественно. Кроме того, были получены данные о существовании достоверной взаимосвязи фенотипа «быстрой» ацетилтрансферазной активности и неблагоприятного прогноза течения инфаркта миокарда (3).

Учитывая важную роль внеклеточного компонента соединительной ткани в развитии in-stent стеноза, нам представилось интересным изучить возможную зависимость между фенотипом ацетилирования и процессом возникновения in-stent стеноза.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное исследование было включено 100 мужчин, страдающих хронической ИБС, средний возраст которых составил $56,8 \pm 6,1$ лет. Пациентам было имплантировано 116 однотипных коронарных матричных голометаллических стентов по поводу хронической ИБС в период с декабря 2003 г. по январь 2007 г. Отбор больных для включения в исследование осуществлялся после выполнения контрольной коронароангиографии в среднем через $7,2 \pm 2,2$ месяцев после эндоваскулярной процедуры. Основным критерием отбора было отсутствие у респондентов каких-либо известных клиничко-ангиографических факторов риска развития in-stent стеноза (табл. №1). Первую группу больных составили пациенты с истинным in-stent стенозом (I группа, n=50), во вторую группу вошли пациенты без значимого сужения в стенке (II группа, n=50). Клиничко-ангиографическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице №2.

Исходные ангиографические данные пациентов, так же как и непосредственный результат эндоваскулярной процедуры, оценивались независимо двумя специалистами. Медикаментозное обеспечение эндоваскулярных процедур осу-

Таблица 1. Критерии включения пациентов в настоящее исследование.

Клиничко-анамнестические критерии	- мужской пол - возраст от 40 до 65 лет - отсутствие в анамнезе сахарного диабета и другой эндокринной патологии - стабильная стенокардия 1-3 ФК - отсутствие в анамнезе непереносимости сульфаниламидов
Исходные ангиографические критерии	- стенозы de novo типа А-В1 исключая поражение ствола ЛКА, остальную локализацию и проксимальный сегмент ПМЖВ - референтный диаметр артерии в области поражения $\geq 3,3$ мм - протяженность поражения до 16 мм - отсутствие признаков кальциноза и тромбоза в области поражения
Непосредственный результат процедуры	- имплантация стента диаметром $\geq 3,5$ мм, длиной до 18 мм - полное покрытие стентом области поражения - остаточный стеноз в области имплантации стента $\leq 5\%$ - отсутствие краевой диссекции и замедления кровотока в целевой артерии после имплантации стента
Отдаленный результат процедуры	- рестеноз: сужение просвета в стенке $\geq 50\%$ или на 1,7 мм и более от референтного диаметра

Таблица 2. Клиничко-ангиографическая характеристика больных в группах исследования

	1 гр. N=50	2 гр. N=50	P
Клиничко-анамнестические данные			
Мужской пол	50 (100%)	50 (100%)	NS
Возраст	$54,7 \pm 8,3$	$57,8 \pm 4,2$	NS
Стенокардия напряжения 1-3 ФК	50 (100%)	50 (100%)	NS
Артериальная гипертензия	36 (72%)	42 (84%)	NS
Сахарный диабет	0	0	NS
Перенесенный ИМ в бассейне целевой артерии	0	0	NS
Лишний вес	0	0	NS
Табакокурение	16 (32%)	22 (44%)	NS
Дислипотеинемия	32 (64%)	30 (60%)	NS
ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	0	0	NS
Ангиографические данные			
Целевая артерия			
ПМЖВ (средняя треть)	6	6	NS
ОВ (средняя треть)	16	12	NS
ПКА (средняя и дистальная треть)	28	32	NS
Референтный диаметр целевого сегмента	$3,38 \pm 0,4$ мм	$3,21 \pm 0,6$ мм	NS
Тип поражения А-В1	50 (100%)	50 (100%)	NS
Непосредственный успех процедуры	50 (100%)	50 (100%)	NS
Остаточный стеноз после имплантации стента	$4,6 \pm 2,2\%$	$5,1 \pm 1,8\%$	NS
Сужение просвета при контрольной ангиографии	$78,6 \pm 11,1\%$	$12,3 \pm 14,2\%$	0,0002

ществлялось по принятому в учреждении протоколу: гепарин в/в в дозе 120 Ед/кг до достижения уровня АСТ (Activated Clotting Time) 300-350 сек.; начальная нагрузочная доза плавикса – 300 мг, аспирин – 500 мг; поддерживающая доза плавикса – 75 мг/сутки (в течении 30 дней), аспирин – 100 мг/сутки. Морфометрические показатели ангиограмм обрабатывались на компьютере ангиографической установки Axiom Artis FC (Siemens, Germany).

На базе лаборатории Биокатализа и биотрансформации НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ была разработана оригинальная методика определения фенотипа N-ацетилирования (5). В качестве тест-препарата использовали стандартное вещество сульфадимезин. После однократного перорального приёма 500 мг сульфадимезина в течение 6 часов проводили сбор мочи и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли соотношение прометаболизированного (N-ацетилсульфадимезина) и неметаболизированного сульфадимезина.

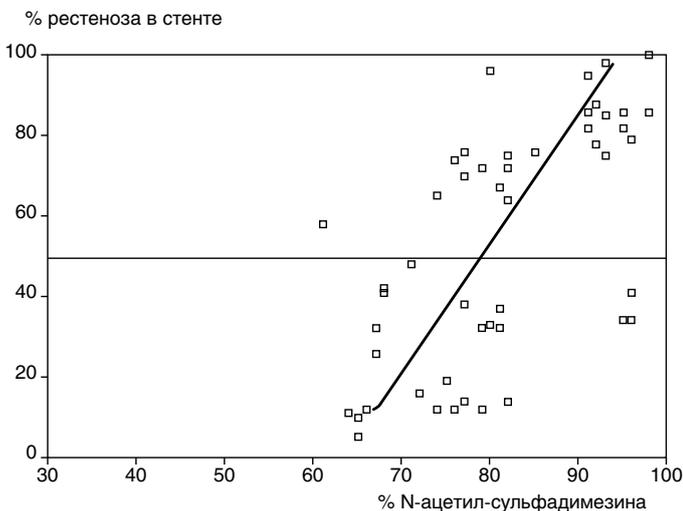
Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью программы SPSS 10.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Доля прометаболизированного тест-препарата сульфадимезина (N-ацетил-сульфадимезина) за 6 часов в общей группе больных колебалась от 32 до 98% и в среднем составила $80,14 \pm 12,61\%$. При этом в I группе больных (группа рестеноза) этот показатель был достоверно ($P=0,003$) выше и составил $86,16 \pm 9,02\%$, тогда как во II группе пациентов – $74,12 \pm 12,83\%$. Выявлена достоверная прямая корреляционная связь между количеством прометаболизированного тест-препарата и степенью сужения просвета артерии в стенке ($R=5,86 \times 10^{-7}$; $r=0,641$). Как видно из рисунка №1, линия тренда положительной корреляционной зависимости этих показателей пересекает формальную границу гемодинамически значимого рестеноза в стенке ($\geq 50\%$) в значении 78,6% прометаболизированного тест-препарата. Полученные нами данные позволяют считать так называемыми «быстрыми ацетиляторами» тех респондентов, процент ацетилирования тест-препарата у которых за первые 6 часов составляет 78,6% и выше.

Разделение больных на две группы «быстрых» (БА) и «медленных» (МА) ацетиляторов по основ-

Рис. 1. Распределение скорости ацетилирования сульфадимезина и сужения просвета в стенке в общей группе пациентов.



ному критерию – проценту ацетилированного тест-препарата до 80% и выше – позволило наглядно продемонстрировать достоверные различия между образованными группами пациентов (табл. 3).

Таблица 3. Результаты контрольной ангиографии в группах «быстрых и медленных» ацетиляторов.

	БА	МА	NS
Средняя потеря просвета в стенке, %	$79,4 \pm 10,97$	$24,32 \pm 13,39$	$P < 0,0001$
In-stent стеноз	19(76%)	6(24%)	$P = 0,0003$

ВЫВОД

Выявлена независимая достоверная прямая зависимость между скоростью процессов ацетилирования со степенью выраженности in-stent стеноза после протезирования коронарных артерий непокрытыми стентами у пациентов хронической ИБС. Использование разработанной методики определения количества прометаболизированного тест-препарата (в нашем случае сульфадимезина) позволяет выявить больных, имеющих достоверно больший риск развития in-stent стеноза при использовании голометаллических стентов, что, в свою очередь, открывает возможность избирательного подхода к выбору тактики лечения данной группы пациентов.

Список литературы

1. Кипшидзе Н., Дангас Д., Цапенко М., Моузес Д. Роль эндотелия в модулировании неоинтимального образования. J.Amer.Coll.Cardiol., 2004, 44, 4.
2. Restenosis: Multiple strategies for stent drug delivery. Ed. Rotman M. ReMEDICA Publishing, 2001, 4-10, 93-102.
3. В.А.Ястребова, Н.В.Богатырева, П.Ф.Панин, Н.Н.Крюков. О возможности использования фенотипа ацетилтрансферазной активности для стратификации больных острым инфарктом миокарда. ММУ МСЧ №2 г. Самары, Самарский военно-медицинский институт, Самарский государственный медицинский университет.
4. С. И. Макарова, В. А. Вавилин, В. В. Ляхович и др. Взаимосвязь фенотипа N-ацетилтрансферазы с факторами риска развития ишемической болезни сердца и некоторыми особенностями ее клинического течения у европеоидов, проживающих в городе Мирном (Саха, Якутия) Бюллетень СО РАМН, 2000, 3-4 (97-98).
5. D.T. Guranda, I.E. Kuznetsova, S.P. Semitko. Effective noninvasive method for the determination of the biochemical phenotype of N-acetylation. In preparation.