

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ольга Владимировна Арсеничева*, Мин Григорьевич Омеляненко

Ивановская государственная медицинская академия

Реферат

Цель. Оценить влияние эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома на развитие коронарных осложнений интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Методы. Обследованы 57 пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом (основная группа) и 64 пациента, страдающих ишемической болезнью сердца, без метаболического синдрома (группа сравнения). Группу контроля для показателей функции эндотелия представляли 33 практически здоровых донора крови. Эндотелиальную функцию оценивали по уровню нитратов в плазме и эритроцитах, содержанию L-аргинина и количеству десквамированных эндотелиоцитов в плазме перед интервенционным вмешательством и по его окончании.

Результаты. Исходно признаки эндотелиальной дисфункции наблюдали в обеих группах больных по сравнению с контролем. Количество десквамированных эндотелиоцитов оказалось достоверно выше у пациентов с метаболическим синдромом, чем в группе сравнения. В обеих группах только число десквамированных эндотелиоцитов достоверно повышается после проведения вмешательства, но у больных с метаболическим синдромом эти изменения оказались более выраженными ($p < 0,05$). Осложнения интервенционных вмешательств у пациентов с метаболическим симптомокомплексом и без него зарегистрированы в 29,8 и 14,1% случаев соответственно ($p < 0,05$). Количество рестенозов венечных артерий значительно выше в группе наблюдения, чем в группе сравнения (12,2 и 3,1% соответственно, $p < 0,05$).

Вывод. Эндотелиальная дисфункция исходно была более выражена у больных с метаболическим синдромом; при проведении интракоронарных вмешательств значительное усугубление дисфункции эндотелия отмечено у больных в группе наблюдения; количество осложнений интервенционных вмешательств и рестенозов венечных артерий было достоверно выше при сочетании ишемической болезни сердца и метаболического синдрома.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, интервенционное вмешательство, рестеноз венечной артерии.

ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND METABOLIC SYNDROME IN INTERVENTIONAL TREATMENT COMPLICATIONS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE O.V. Arsenicheva, M.G. Omeljanenko. *Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia.* **Aim.** To assess the influence of endothelial dysfunction and metabolic syndrome on interventional treatment coronary complications development in patients with coronary heart disease. **Methods.** 57 patients with coronary heart disease and concomitant metabolic syndrome (the main group) and 64 patients with coronary heart disease alone (the comparison group) were included in the study. Control group for endothelial function parameters included 33 healthy blood donors. Endothelial function was assessed by plasma and erythrocyte nitrate level, plasma L-arginine level and desquamated endothelial cell blood count before the interventional treatment and after its completion. **Results.** Initial signs of endothelial dysfunction were observed in both groups of patients compared to the controls. Desquamated endothelial cell blood count was significantly higher in patients with metabolic syndrome than in the comparison group. Only the desquamated endothelial cell blood count increased significantly after the interventional treatment, the difference was more pronounced ($p < 0,05$) in patients with metabolic syndrome. Complications of interventional treatment in patients with and without symptoms of metabolic syndrome were observed in 29.8 and 14.1% respectively ($p < 0,05$). The number of coronary artery stenoses was significantly higher in the main group than in the comparison group (12.2 and 3.1% respectively). **Conclusion.** Initially endothelial dysfunction was more pronounced in patients with metabolic syndrome. A significant increase of endothelial dysfunction was observed in patients of the main group after the interventional treatment. The number of interventional treatment complications and coronary arteries stenoses was significantly higher in patients with coronary heart disease and concomitant metabolic syndrome. **Keywords:** endothelial dysfunction, metabolic syndrome, ischemic heart disease, coronary heart disease, interventional treatment, coronary artery stenosis.

В настоящее время эксперты Всемирной Организации Здравоохранения рассматривают метаболический синдром как «пандемию XXI века» [7]. Считают, что этот симптомокомплекс встречается приблизительно у 20% населения в Российской Федерации [4]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с метаболическим синдромом существенно выше по сравнению с людьми без него [7].

Нет сомнений, что метаболический синдром не только ухудшает течение ишемической болезни сердца (ИБС), но и увеличивает количество осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [10]. На примере северного Манхэттена (Northern Manhattan Study, NOMAS) показано, что у людей с сочетанием эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома риск развития сердечно-сосудистых событий выше, чем при наличии одного из этих факторов [12]. В настоящее время не

Таблица 1

Факторы риска и клиническая характеристика групп

Показатель	ИБС с метаболическим синдромом (n=57)		ИБС без метаболического синдрома (n=64)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Артериальная гипертензия	46	80,7	39	60,9	<0,05
Гиперхолестеринемия	56	98,2	30	46,9	<0,01
Андронидное ожирение	57	100	10	15,6	<0,01
Сахарный диабет и НТГ	12	21,1	2	3,1	<0,01
Курение	28	49,1	44	68,8	<0,05
Отягощённая наследственность	34	59,6	33	51,6	нз
Инфаркт миокарда	16	28,1	26	40,6	нз
Стабильная стенокардия:	25	43,9	19	29,7	нз
II ФК	5	8,8	8	12,5	нз
III ФК	19	33,3	11	17,2	<0,05
IV ФК	1	1,8	—	—	—
Нестабильная стенокардия	16	28,1	19	29,7	нз
Инфаркт миокарда в анамнезе	32	56,1	24	37,5	<0,05

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; ФК — функциональный класс; нз — различия не имеют статистической значимости.

совсем ясна причинно-следственная связь между эндотелиальной дисфункцией и метаболическим симптомокомплексом [3].

Широко используемыми и высокоэффективными методами лечения атеросклеротического поражения венечных артерий сердца стали чрескожная транлюминальная баллонная ангиопластика и стентирование [6]. Несмотря на то, что интервенционные вмешательства постоянно совершенствуются, они сопряжены с высоким риском развития коронарных осложнений. К наиболее значимым из них относятся диссекция интимы, тромбоз и рестеноз венечной артерии. Рестеноз — основной фактор, ограничивающий клиническую эффективность эндоваскулярного лечения ИБС. Результаты многочисленных исследований до сих пор не дают полного представления о механизмах развития рестенозов после интракоронарного вмешательства.

Цель исследования — оценить влияние эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома на развитие коронарных осложнений интервенционных вмешательств у пациентов с ИБС в возрасте до 59 лет.

Под наблюдением находились 57 пациентов с ИБС и метаболическим синдромом (основная группа), 37 мужчин и 20 женщин, средний возраст $50,56 \pm 5,9$ года, поступивших на лечение в отделение неотложной кардиологии Центра кардиохирургии

и интервенционной кардиологии областной клинической больницы г. Иваново в 2011–2012 гг. Группу сравнения составили 64 пациента, страдающих ИБС, без метаболического синдрома, 51 мужчина и 13 женщин, средний возраст $49,17 \pm 6,50$ года. Группа контроля для определения нормативов показателей функций эндотелия была представлена 33 практически здоровыми донорами крови в возрасте от 25 до 50 лет (17 мужчин и 16 женщин).

Всем больным проводили общеклиническое обследование, определяли содержание тропонинов, липидов и глюкозы в крови, выполняли электрокардиографию. Коронарографию проводили экстренно по показаниям или в течение 3 сут с момента поступления в стационар.

Эндотелиальную функцию оценивали по уровню нитратов в плазме и эритроцитах (потенциометрический метод), содержанию L-аргинина (метод тонкослойной хроматографии) и количеству десквамированных эндотелиоцитов в плазме по методу J. Hladovec (1973). Показатели эндотелиальной функции определяли в артериальной крови, полученной путём пункции бедренной артерии, непосредственно перед интервенционным вмешательством и по его окончании с интервалом между исследованиями от 30 до 90 мин в зависимости от времени манипуляции. Накануне вмешательства отменяли пролонгированные нитраты и назначали клопидогрел. В груп-

Показатели эндотелиальной функции ($M \pm m$) у пациентов с ИБС и в группе контроля

Показатель	ИБС с метаболическим синдромом (n=57)	ИБС без метаболического синдрома (n=64)	Контроль (n=33)
Нитраты в эритроцитах, ммоль/л	0,76±0,75*	0,72±0,75*	1,39±0,05*
Нитраты в плазме, ммоль/л	1,35±0,82*	1,65±1,52*	2,07±0,11*
L-аргинин, мкмоль/л	1,86±1,2*	1,85±0,91*	5,93±0,24*
Десквамированные эндотелиоциты, клеток/мкл	2,08±1,03*^	1,61±1,40*^	0,60±0,06*

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; *различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^различия достоверны по сравнению с группой больных ИБС без метаболического синдрома.

пе контроля показатели эндотелиальной функции определяли в венозной крови, взятой из локтевой вены. Проведено сравнение показателей в артериальной и венозной крови: статистически значимых различий не выявлено.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ «Statistica v.6 for Windows» (StatSoft Inc, USA, 2002). Данные представляли в виде средней арифметической вариационного ряда и её стандартной ошибки ($M \pm m$). Статистическую значимость различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента, χ^2 и критерия Фишера. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

Факторы сердечно-сосудистого риска и клиническая характеристика групп представлены в табл. 1. Артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, андройдное ожирение и сахарный диабет достоверно чаще встречались у пациентов с ИБС в сочетании с метаболическим синдромом, а курящих было больше в группе без метаболического симптомокомплекса ($p < 0,05$). Среди клинических форм ИБС достоверно чаще ($p < 0,05$) присутствовала стабильная стенокардия III функционального класса у пациентов основной группы. Такая же тенденция отмечена и при оценке частоты перенесённого инфаркта миокарда.

В группе пациентов с метаболическим синдромом длительность артериальной гипертензии, содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и β -липопротеинов оказались достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

По результатам коронарографии у 47,4% больных при сочетании ИБС и метаболического синдрома выявлено трёхсосудистое поражение коронарного русла, что достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем у пациентов

с ИБС без метаболических нарушений (33,3%). По количеству стенозированных сегментов и степени стенозов венечных артерий статистически значимых различий между группами не выявлено.

Сравнение показателей, характеризующих эндотелиальную функцию у больных ИБС с наличием и отсутствием метаболического синдрома и людей контрольной группы, представлено в табл. 2. Признаки эндотелиальной дисфункции в виде снижения количества нитратов в плазме и эритроцитах, содержания L-аргинина и повышения числа десквамированных эндотелиоцитов в плазме наблюдали в обеих группах пациентов с ИБС по сравнению с контролем, все различия статистически значимы ($p < 0,05$). Количество десквамированных эндотелиоцитов оказалось достоверно ($p < 0,05$) выше у пациентов при сочетании ИБС и метаболического синдрома, чем в группе сравнения.

Всем пациентам с ИБС выполняли интервенционное вмешательство — чрескожную транслюминальную баллонную ангиопластику и/или стентирование венечных артерий. Изучение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в крови до и после интракоронарного вмешательства представлено в табл. 3. Выявлено, что в обеих группах из всех показателей только количество десквамированных эндотелиоцитов достоверно повышается после проведения вмешательства по сравнению с исходным, однако у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом эти изменения оказались более выраженными ($p < 0,05$).

Осложнения интервенционных вмешательств у пациентов с метаболическим симптомокомплексом и без него (табл. 4) зарегистрированы в 29,8 и 14,1% случаев соответственно, различия статистически значимы ($p < 0,05$). После изучения структуры осложнений обнаружено, что количество

Таблица 3

Маркёры эндотелиальной дисфункции при проведении интервенционных вмешательств ($M \pm m$) у пациентов с ИБС в зависимости от наличия метаболического синдрома

Показатель		ИБС с метаболическим синдромом (n=57)	ИБС без метаболического синдрома (n=64)	p
Нитраты в эритроцитах, ммоль/л	до ИВ	0,76±0,75	0,72±0,75	нз
	после ИВ	0,54±0,42	0,45±0,40	нз
	p	нз	нз	
Нитраты в плазме, ммоль/л	до ИВ	1,35±0,82	1,65±1,52	нз
	после ИВ	1,13±0,66	1,44±1,95	нз
	p	нз	нз	
L-аргинин, мкмоль/л	до ИВ	1,86±1,2	1,85±0,91	нз
	после ИВ	2,10±1,1	2,03±1,08	нз
	p	нз	нз	
Десквамированные эндотелиоциты, клеток/мкл	до ИВ	2,08±1,03	1,61±1,40	<0,05
	после ИВ	4,12±2,37	3,65±0,95	<0,05
	p	<0,01	<0,01	

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИВ – интервенционное вмешательство; нз – различия не имеют статистической значимости.

рестенозов венечных артерий статистически значимо выше ($p < 0,05$) в группе наблюдения, чем в группе сравнения (12,2 и 3,1% соответственно). По количеству остальных осложнений достоверных различий не получено.

За время наблюдения в течение 12 мес повторная госпитализация в отделение по поводу возобновления или ухудшения клинической картины ИБС понизилась 29,8% больных с метаболическим синдромом и 12,5% пациентов без метаболического симптомокомплекса, направлены на аортокоронарное шунтирование 12,3 и 3,1% соответственно (все различия статистически значимы, $p < 0,05$).

Наше исследование показало, что у больных ИБС при сочетании с метаболическим синдромом развивается более выраженная эндотелиальная дисфункция,

чем при отсутствии данного синдрома. Эти изменения могут способствовать развитию распространённого атеросклероза венечных артерий, поэтому чаще выявляли трёхсосудистое поражение коронарного русла и перенесённый инфаркт миокарда у пациентов с метаболическим симптомокомплексом. В ряде исследований показано, что ИБС у людей с метаболическим синдромом протекает более агрессивно, это подтверждается высокой частотой таких осложнений, как инфаркт миокарда [5].

Известно, что в ходе интракоронарных вмешательств эндотелий испытывает значительную нагрузку. При сравнении показателей эндотелиальной функции обнаружено достоверное повышение количества десквамированных эндотелиоцитов у пациентов с ИБС после проведения чрескожной транслюминальной баллонной ангиоплас-

Таблица 4

Осложнения интервенционных вмешательств у пациентов с ИБС

Осложнение	ИБС с метаболическим синдромом (n=57)		ИБС без метаболического синдрома (n=64)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Вазоспазм	2	3,5	3	4,7	нз
Диссекция интимы	3	5,3	2	3,1	нз
Коронаротромбоз	2	3,5	2	3,1	нз
Фибрилляция желудочков	2	3,5	—	—	—
Рестеноз	8	12,2	2	3,1	<0,05
Итого	17	29,8	9	14,1	<0,05

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; нз – различия не имеют статистической значимости.

тики и/или стентирования по сравнению с первичным исследованием, однако наибольшие показатели наблюдали у больных с метаболическим синдромом. Это отражает дестабилизацию системы NO-эндотелий в ходе проведения интракоронарных вмешательств.

У пациентов с ИБС и метаболическим синдромом чаще возникали осложнения интервенционных вмешательств — рестенозы венечных артерий. Утолщение интимального слоя по типу гиперплазии — основной механизм рестеноза. Патоморфологические изменения стенки артерии после имплантации стента проходят несколько стадий: формирование пристеночного тромба, воспалительная реакция различной интенсивности, миграция в интиму и пролиферация гладкомышечных клеток, ремоделирование просвета артерии [11]. В основе развития рестенозов лежит повреждение эндотелия в процессе проведения этих вмешательств. В 1996 г. были получены данные о том, что уменьшение высвобождения NO повреждённым эндотелием сосудов сопровождается формированием интракоронарного рестеноза [8]. Позже, в 2000 г. были опубликованы результаты исследования [13], продемонстрировавшего снижение NO-зависимой вазодилатации у больных с рестенозом венечных артерий, сформировавшимся через 6 мес после коронарного стентирования. Кроме того, по данным литературы, пациенты с ИБС и рестенозами имеют наивысшую степень инсулинорезистентности по сравнению с больными ИБС без рестеноза и людьми из группы контроля [9]. Эндотелиальная дисфункция — независимый предиктор развития рестенозов после интервенционных вмешательств у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом [2].

Кроме того, результаты чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики и/или стентирования венечных артерий в течение 12 мес показали большее количество повторных госпитализаций по поводу возобновления или ухудшения клинической картины ИБС и направлений на аортокоронарное шунтирование при сочетании ИБС с метаболическим синдромом. Эти данные также могут быть отражением последствий выраженной декомпенсации эндотелиальной дисфункции при проведении интервенционных вмешательств у больных с метаболическими нарушениями.

Для прогнозирования возможного рис-

ка интракоронарных вмешательств необходимо проводить оценку состояния эндотелия при инвазивном лечении ИБС. Для предупреждения осложнений интервенционных вмешательств и улучшения прогноза необходимо назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента короткого действия как препаратов, эффект которых для улучшения эндотелиальной функции доказан [1].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ИБС и метаболическим синдромом присутствует исходно более выраженная эндотелиальная дисфункция, чем у больных ИБС при отсутствии этого синдрома.

2. В ходе проведения интракоронарных вмешательств наиболее информативным маркёром усугубления эндотелиальной дисфункции служит количество десквамированных эндотелиоцитов, оно больше у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом.

3. Общее число осложнений интервенционных вмешательств и рестенозов венечных артерий выше у пациентов при сочетании ИБС и метаболического синдрома.

4. У пациентов с ИБС и метаболическим синдромом интракоронарные вмешательства за период наблюдения в течение 12 мес имели худшие отдалённые результаты по таким показателям, как частота повторных госпитализаций и потребность в аортокоронарном шунтировании, по сравнению с больными ИБС без метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеничева О.В., Омеляненко М.Г. Снижение риска осложнений интракоронарных вмешательств с помощью ингибиторов АПФ // Паллиатив. мед. и проф. — 2005. — №2. — С. 38.
2. Данилов Н.М., Горадзе Т.Т., Савченко А.П. и др. Рестеноз после коронарного стентирования у больных с метаболическим синдромом // Consil. med. — 2006. — Т. 7, №1. — С. 47.
3. Кириченко Л.Л., Овсянников К.В., Федосеев А.Н. и др. Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции // Кардиоваск. терап. и профил. — 2012. — №11. — С. 87.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Гиполипидемическая терапия метаболического синдрома // Consil. Med. — 2004. — Т. 6, №5. — С. 296–299.
5. Шостак М.С., Мазуров В.И. Нарушение гормональной регуляции у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом // Эфферент. терап. — 2007. — Т. 13, №1. — С. 82–86.
6. Mack M. Current status and outcomes of coronary