

продолжительность обострения была на $4,6 \pm 0,3$ дня ($p < 0,001$) меньше. [3] Анализ изменений показателей ПСВ у исследуемых пациентов представлен в таблице 3.

Таблица 3

Динамика показателей ПСВ у больных бронхиальной астмой в сочетании с метаболическим синдромом

	Группа №1 (n=34)	Группа №2 (n=30)	Группа №3 (n=30)
ПСВ (л/мин) до лечения (M+m)	126,1±2,36	139,5±1,53	134,2± 4,13
ПСВ (л/мин) после лечения (M+m)	148,2±3,22**	170,5±2,63**	167,7±2,32***
Δ ПСВ (л/ мин) (M+m)	22,1±1,84	31,0± 2,8	33,5±2,11

Примечание: ПСВ – пиковая скорость выдоха, М – выборочная средняя, m – ошибка репрезентативности или просто ошибка, Р – достигнутый уровень значимости, ** – достоверность различий $p = 0,02$, *** – достоверность различий $p = 0,01$, Δ – разница между показателями, n – количество человек в группе.

Наряду с вышеуказанным, у больных, получавших низкоинтенсивное лазерное излучение, а также фizioтенса и липтонорма, выявлено более выраженное уменьшение объема принимаемых медикаментозных препаратов по поводу БА, что прежде всего касалось скоромощных бронхолитиков короткого действия. Так, к концу курса лечения в группе № 3 объем применяемых бронхолитиков короткого действия уменьшился до 53,0% ($p < 0,05$), тогда как в 1 и 2 группах на 28% ($p < 0,05$) и 41,3% ($p < 0,05$) соответственно.

Выводы. Включение надвенозного лазерного облучения крови красным светом и лекарственной терапии с использованием фizioтенса и липтонорма в комплексное лечение больных бронхиальной астмой средней степени тяжести в сочетании с метаболическим синдромом, приводит к более быстрому достижению контроля над симптомами бронхиальной астмы, улучшению показателей пиковой скорости выдоха, обеспечивает более продолжительные сроки ремиссии заболевания, уменьшению количества принимаемых противоастматических препаратов.

Литература

1. Метаболический синдром / Шевченко О.П. [и др.]. – М.: Реафарм, 2004. – 141 с.
2. Врач / Василькова Т. [и др.], 2008. – №8. – С. 19–22
3. Толстых Е.М. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья / Е.М. Толстых. – № 37, III квартал 2009 г. // www.vsmn.ac.ru
4. Пульмонология. Клинические рекомендации 2005–2006./ гл. редакад. РАМН А.Г.Чучалин. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2005. – 240с.
5. Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей: Руководство для врачей / Под ред. А. Н. Кокосова. – СПб.: СпецЛит, 2003. – 304 с.

THE COMPLEX MEDICAMENTAL AND NON-MEDICAMENTAL CORRECTION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN COMBINATION WITH METABOLIC SYNDROME

A. V. NIKITIN, L. S. CHERNAYA, J. S. TIHOVA

Medical Academy. N. N Burdenko Voronezh, Student street, 10,
E-mail: chl@list.ru

This article examines the influence of medicament and non-medicament therapy with using of fiziotens and liptonorm in combination with low intensity red laser radiation on bronchial asthma in patients with this pathology and metabolic syndrome. We compared the 3 groups of patients. The first group has given monotherapy of fiziotens. The second group has given liptonorm and fiziotens. And the third group has given liptonorm, fiziotens and low intensity laser radiation. The patients Of 3 group achieved a more expressed positive dynamics in clinic of bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, metabolic syndrome, low intensity laser radiation, fiziotens, liptonorm

УДК 616.126.3

ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

М.В. КАЗАК*, Н.А. СУХОВЕЙ*, М.Г. ОМЕЛЬЯНЕНКО*, И.К. ТОМИЛОВА*, Е.Л. АЛЕКСАХИНА*, А.П. МАНЖОС**

Для оценки влияния эндотелиальной дисфункции и перекисного окисления липидов на прогноз после интервенционных вмешательств у пациентов с ИБС обследованы 142 пациента с острыми и хроническими формами ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, перенесших интервенционное вмешательство или получающих только консервативную терапию. С помощью факторного анализа концентрации нитратов, аргинина и десквамированных эндотелиоцитов или нитритов, цитрулина и десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови определен интегральный показатель эндотелиальной дисфункции. У больных хронической ИБС вне зависимости от тактики лечения наблюдалась компенсированная дисфункция эндотелия. При инфаркте миокарда происходила активация свободнорадикальных процессов без компенсаторного усиления антиоксидантной защиты и декомпенсация системы NO-эндотелий с быстрым восстановлением после интервенционного вмешательства. При этом показатели окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции были тесно взаимосвязаны. У пациентов с неблагоприятным течением после интервенционного вмешательства эндотелиальная дисфункция была более выражена по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением исходно и через 5-8 лет после вмешательства, что свидетельствует о возможном влиянии эндотелиальной дисфункции на риск развития сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, интервенционное вмешательство, интегральный показатель эндотелиальной дисфункции.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) прочно занимают ведущее место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости, являясь ведущими причинами утраты трудоспособности и смертности населения [15]. В многочисленных исследованиях было показано, что наличие АГ существенно ухудшает прогноз жизни, в первую очередь за счет увеличения риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта [3,6,15].

Использование современных лекарственных средств улучшило результаты медикаментозной терапии ИБС. В то же время возможности консервативного лечения представляются достаточно ограниченными [10,15]. В связи с этим в настоящее время широко используемыми и высокоэффективными методами лечения ИБС стали интервенционные вмешательства (ИВ), такие как чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и стентирование коронарных артерий [10,15]. Несмотря на то, что технологии и методики ИВ постоянно совершенствуются, частота коронарных осложнений ЧТКА и стентирования остается примерно на одном уровне [15]. В настоящее время считается, что ИВ при стабильной ИБС значительно улучшают качество жизни, существенно не влияя на отдаленный прогноз для жизни пациента. Так, по данным исследования COURAGE, ЧТКА как начальная стратегия у больных стабильной ИБС не снижает риск смерти или сердечно-сосудистых событий [15]. Однако положительный эффект ИВ при острых формах ИБС не вызывает сомнения [10].

Исследования, проведенные за последние десятилетия, существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Существует множество подтверждений того, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет важную роль в развитии осложнений ИБС и АГ. Так, было установлено, что ЭД коронарных сосудов является предиктором прогрессирования заболевания и развития осложнений у пациентов с ИБС, а прогностическая значимость ЭД не зависит от традиционных факторов риска [9]. На большом контингенте больных ИБС в рамках исследования EUROPA было продемонстрировано положительное значение медикаментозной коррекции ЭД для прогноза заболевания [11]. Была показана роль ЭД в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [5]. У пациентов с ишемическим инсультом выявлено снижение суммарной концентрации нитратов и нитритов в плазме крови, нарушение

* ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава», г. Иваново, пр. Ф.Энгельса, 8

** ОГУЗ «Ивановская областная клиническая больница», г. Иваново, ул. Любимова, 1

системы гемостаза, эндотелий-зависимой вазодилатации [1,3]. Таким образом, ЭД может являться фактором, ухудшающим течение и прогноз ИБС и АГ.

Роль нарушений окислительно-восстановительного гомеостаза в патогенезе ИБС часто недооценивается. Однако в настоящее время накоплены экспериментальные и клинические данные, указывающие на существенную роль активации процессов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) при атеротромбозе и ишемии [9]. Активация свободнорадикальных процессов помимо прямого повреждающего воздействия на сосуды и ткани может также способствовать возникновению и усугублению ЭД, например, за счет инактивации оксида азота и превращения его в пероксинитрит [9].

Исследования, посвященные роли ЭД и окислительного стресса в патогенезе сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИВ, немногочисленны и касаются в основном ближайших осложнений. Не разработан системный подход к оценке ЭД у пациентов с ИБС. Не проводилось длительного динамического наблюдения за состоянием эндотелия и течением заболевания у пациентов с ИБС после ИВ. В литературе нет единого понимания эволюции ИБС после ИВ и осмысления роли ЭД в этом процессе.

Цель исследования – оценить влияние ЭД и окислительного стресса на течение заболевания после проведения ИВ у пациентов с ИМ и стенокардией напряжения в сочетании с АГ.

Материалы и методы исследования. Исследование было сравнительным, нерандомизированным, этапным, проспективным, открытым, проводилось на базе ОГУЗ «Ивановской областной клинической больницы» в период с 2001 по 2010 гг. После стационарного этапа лечения больные наблюдались в поликлинике ОГУЗ «Областного кардиологического диспансера». Исследование прошло экспертную оценку и одобрено Этическим комитетом ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава» (протокол № 9 от 3 декабря 2008 года).

На первом этапе в течение 2001-2005 гг. были обследованы 250 пациентов с ИБС в сочетании с АГ. Для участия во втором этапе исследования было отобрано 96 пациентов, которым на первом этапе выполнялось ИВ. Приняли участие в исследовании и были обследованы повторно 74 человека, которые и составили I группу наблюдения.

На втором этапе (2008-2010 гг.) было проведено одномоментное сравнительное исследование состояния эндотелиальной функции в зависимости от формы ИБС и тактики ведения пациентов. Для этого были выделены следующие группы больных, статистически значимо не различавшиеся по полу и возрасту:

- группа I – 74 пациента с хроническими формами ИБС (стенокардия напряжения всех функциональных классов, постинфарктный кардиосклероз, состояние после ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий) в сочетании с АГ, перенесших ИВ на протяжении предыдущих 5-8 лет, средний возраст $54,7 \pm 1,2$ лет (пределы колебаний от 44 до 59 лет), среди них мужчин – 53 (72%), женщин – 21 (28%);

- группа II – 23 пациента с хроническими формами ИБС в сочетании с АГ, получавших только консервативную терапию, средний возраст $57,8 \pm 1,8$ лет (пределы колебаний от 45-59 лет), среди них мужчин – 13 (57%), женщин – 10 (43%);

- группа III – 25 пациентов с ИМ на фоне АГ, перенесших ИВ в первые сутки заболевания, средний возраст $54,9 \pm 1,4$ лет (пределы колебаний от 42-59 лет), среди них мужчин – 17 (68%), женщин – 8 (32%);

- группа IV – 20 пациентов с ИМ на фоне АГ, получавших только консервативную терапию, средний возраст $56,8 \pm 1,4$ лет (пределы колебаний от 39 до 59 лет), среди них мужчин – 13 (65%), женщин – 7 (35%).

На третьем этапе для более детальной оценки эндотелиальной функции в динамике и ее влияния на отдаленный прогноз заболевания пациенты I группы были разделены на две подгруппы в зависимости от последующего течения заболевания:

- подгруппа А – пациенты с благоприятным течением заболевания (28 человек, средний возраст $53,8 \pm 1,9$ лет), у которых после ИВ за период наблюдения не отмечено развитие сердечно-сосудистых событий (ИМ, госпитализация по поводу ОКС, повторное ИВ), стенокардия отсутствовала или была не выше II функционального класса;

- подгруппа Б – пациенты с неблагоприятным течением заболевания (46 человек, средний возраст $55,6 \pm 2,1$ лет), у которых после ИВ за период наблюдения отмечено хотя бы одно сердеч-

но-сосудистое событие или рецидив стенокардии напряжения III-IV функционального класса.

Группу контроля для определения нормативов показателей функции эндотелия, сопоставимую по полу и возрасту с обследованными пациентами, составили 64 практически здоровых донора (средний возраст $52,6 \pm 3,1$ лет).

Верификация диагноза у пациентов, включенных в исследование, была проведена на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных с учетом соответствующих классификаций ИБС и АГ, а также результатов коронароангиографии. Исследование показателей функционального состояния эндотелия проводили в начале и конце периода наблюдения. Критерии отбора больных: установленный диагноз ИБС; наличие в анамнезе АГ; возраст больных до 59 лет. Критерии исключения: симптоматические АГ; злокачественные новообразования; заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации; аутоиммунные и эндокринные заболевания; диффузные заболевания соединительной ткани; наличие в анамнезе органических заболеваний и травм головного мозга. Все исследования по определению маркеров ЭД выполнялись в утренние часы, натощак, с исключением курения, употребления крепкого чая, кофе, чрезмерных физических нагрузок и приема всех лекарственных препаратов. Для нитратов, β -блокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов АПФ свободный промежуток составлял не менее 24 часов. Всем обследуемым объяснялась необходимость строгого соблюдения безнитратной диеты в течение 3 дней до исследования [4]. Пациентам с ИМ определение маркеров ЭД проводилось на 5 сутки заболевания.

На начальном этапе исследования для оценки функционального состояния эндотелия определяли содержание нитрат-ионов (NO_3^-), L-аргинина (LA) и десквамированных эндотелиоцитов (DE) в плазме крови пациентов. Для определения содержания NO_3^- в плазме, после предварительного осаждения белков сульфатом цинка, применяли потенциометрический метод. В качестве электрода сравнения использовали хлор-серебряный электрод, индикаторный электрод – ионоселективный. Определение концентрации LA в плазме проводилось методом тонкослойной ионообменной хроматографии. Подсчет DE проводился по методу J. Hladovec в двух сетках камеры Горьева [13].

В дальнейшем для оценки эндогенной продукции оксида азота в плазме крови пациентов определялись суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов (NOx) и L-цитруллин (LC). Для определения NOx предварительно плазма крови депротеинизировалась с помощью этанола, нитраты восстанавливались до нитритов в реакции с хлоридом ванадия. Содержание нитритов в плазме крови оценивалось по методике Грисса спектрофотометрически при длине волны 540 нм [4]. Для определения концентрации LC в плазме крови нами использован метод, основанный на реакции остатков LC с диацетиламоноксидом в присутствии разбавленной серной кислоты и хлористого железа. Оптическая плотность полученного окрашенного комплекса измерялась на спектрофотометре при длине волны 464 нм [7]. Сосудо-двигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвука на аппарате SIM 5000 plus фирмы «SIEMENS» (Germany) при проведении пробы с реактивной гиперемией [12]. Диаметр плечевой артерии оценивали через 1 минуту после декомпрессии и в случае прироста показателя менее 10% относительно исходного значения или развития вазоконстрикции пробу считали положительной. Интенсивность ПОЛ оценивали по концентрации *малонового диальдегида* (MDA) в плазме крови, которая определялась с помощью реакции с тиобарбитуровой кислотой фотоколориметрическим методом [8].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в пакете прикладных программ «Statistica – v.8.0 for Windows» с использованием описательной статистики, t-критерия Стьюдента, корреляционного и факторного анализов. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. При представлении данных использовали следующие обозначения: M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, p – достигнутый уровень значимости.

Результаты исследования и их обсуждение. Маркеры ЭД у пациентов I и II групп статистически значимо не различались (табл. 1). У пациентов III группы по сравнению с IV группой оказались достоверно выше концентрация NOx и LC и меньше число DE. При этом у пациентов группы III по сравнению с I группой наблюдалось достоверное повышение концентрации

NOx и LC и статистически незначимое увеличение числа DE, а у пациентов группы IV, напротив, достоверное снижение концентрации NOx и LC и увеличение числа DE. Положительную пробу с реактивной гиперемией выявили у 82% пациентов III группы против 58% больных I группы. При этом, по сравнению с контрольной группой, у всех пациентов с хроническими формами ИБС и ИМ при проведении консервативной терапии были достоверно снижены концентрации NOx и LC и повышено число DE. Только у пациентов с ИМ на 5 сутки после ИВ было отмечено достоверное повышение продукции NO.

Таблица 1

Показатели эндотелиальной функции и перекисного окисления липидов у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС в зависимости от консервативной или оперативной тактики ведения (M±m)

Показатель	I группа (n=74)	II группа (n=23)	III группа (n=25)	IV группа (n=20)	K (n=31)	p
NOx, мкмоль/л	189,9±9,62	192,0±10,14	215,3±9,81	164,2±10,78	204,5±8,14	p(K-I, II, III, IV)<0,05 p(I-II)>0,05 p(III-IV)<0,05 p(I, II-III, IV)<0,05
LC, ммоль/л	4,53±0,482	4,63±0,561	5,12±0,484	3,90±0,419	5,80±0,455	p(K-I, II, IV)<0,05 p(K-III)>0,05 p(I-II)>0,05 p(III-IV)<0,05 p(I, II-III, IV)<0,05
DE, клеток	7,7±0,94	7,5±1,08	9,3±0,83	12,4±1,12	3,16±0,72	p(K-I, II, III, IV)<0,05 p(I-II)>0,05 p(III-IV)<0,05 p(I, II-III)>0,05 p(I, II-IV)<0,05
MDA, ммоль/л	5,06±0,478	5,36±0,533	6,40±0,610	6,50±0,521	5,19±0,539	p(K-I, II)>0,05 p(I-II)>0,05 p(III-IV)>0,05 p(K-III, IV)<0,05 p(I, II-III, IV)<0,05

Примечание: NOx – суммарная концентрация нитратов и нитритов; LC – концентрация цитрулина, DE – количество десквамированных эндотелиоцитов, MDA – концентрация малонового диальдегида в плазме крови. I группа – пациенты с хроническими формами ИБС, перенесшие интервенционное вмешательство на протяжении предыдущих 5-8 лет; II группа – пациенты с хроническими формами ИБС, получавшие только консервативную терапию; III группа – пациенты с инфарктом миокарда, перенесшие интервенционное вмешательство в первые сутки заболевания; IV группа – пациенты с инфарктом миокарда, получавшие только консервативную терапию; K – контрольная группа; p – достоверность различий между группами.

Таким образом, у пациентов с хроническими формами ИБС в сочетании с АГ, перенесших ИВ в анамнезе или получавших только консервативную терапию, показатели эндотелиальной функции не различались. У пациентов с ИМ на 5 сутки после ИВ отмечено повышение продукции NO, однако сохранялась повышенная десквамация эндотелия. Вероятно, своевременное механическое восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии позволяет быстро восстановить эндотелиальную функцию. Возможно, это также обуславливает более быструю положительную клиническую и электрокардиографическую динамику ИМ. У пациентов с ИМ, получавших консервативную терапию, наблюдалась выраженная ЭД в виде снижения продукции NO и значительного повышения десквамации эндотелия, что следует учитывать при выборе тактики лечения.

На сегодняшний день существует множество методик оценки функционального состояния эндотелия. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса может оцениваться ангиографически с применением ацетилхолина или с помощью ультразвука в условиях реактивной гиперемии. В качестве косвенных показателей для оценки эндотелиальной функции рассматриваются различные субстанции, синтезируемые эндотелием, а также количество циркулирующих DE.

Традиционная диагностика ЭД сводится к определению отдельных ее маркеров. Однако следует подчеркнуть, что не существует маркеров, высокоспецифичных для ЭД. Так, концентрация нитратов/нитритов в крови уменьшается при ЭД, но может увеличиваться при процессах воспаления, пониженной активности нитрит-редуктазных систем, при приеме ряда лекарств или пищевых продуктов. Концентрация LC отражает активность NO-синтазы,

следовательно, уменьшается при ЭД и повышается при воспалительных процессах, однако не изменяется под влиянием диеты. Десквамация эндотелия усиливается при ЭД, турбулентности кровотока, ряда воспалительных заболеваний, в т.ч. местных, а также при чрезмерной травматизации сосуда пункционной иглой.

Методики определения маркеров ЭД постоянно изменяются, что затрудняет сравнение результатов измерений, сделанных в разные периоды. Кроме того, диагностическая чувствительность лабораторных методов часто оказывается недостаточно высокой, чтобы точно оценивать состояние эндотелия и контролировать его в динамике.

Применение факторного анализа в целях диагностики явилось реализацией давно известного метода линейного преобразования факторного пространства для сокращения его размерности. Гипотеза Ч. Спирмена о существовании общих факторов (common factors), которые можно считать причинами (а измеренные параметры – следствиями) происходящих в объекте процессов, оказалась очень продуктивной. Установлено, что выделение и наблюдение за уровнем общих факторов в динамике дает возможность обнаружить минимальные изменения состояния объекта на ранних стадиях развития патологии и исключить влияние неспецифических факторов, а также может облегчить задачу сравнения измерений, сделанных разными методами [6].

Для пояснения метода следует привести несколько основных положений факторного анализа. Пусть для матрицы X (1:p, 1:n) зафиксированных параметров объекта существует ковариационная (корреляционная) матрица Σ (1:p, 1:p), где p – число параметров, n – число строк. Путем линейного преобразования $X=Q \cdot Y+U$ (1) можно уменьшить размерность исходного факторного пространства X (1:p) до уровня Y (1:p'), при этом $p' \ll p$. Это соответствует преобразованию точки, характеризующей состояние объекта в p-мерном пространстве, в новое пространство измерений с меньшей размерностью p'. Практическая значимость преобразования повышается в том случае, когда новое факторное пространство имеет ясный физический и клинический смысл. Матрица (1:p', 1:n) содержит общие (ненаблюдаемые в действительности) факторы, которые по существу являются гиперпараметрами, характеризующими наиболее общие свойства анализируемого объекта. Общие факторы чаще всего выбирают ортогональными (статистически независимыми), что облегчает их физическую интерпретацию. Как отмечено выше, вектор наблюдаемых признаков X (1:p) имеет смысл следствия изменения этих гиперпараметров. Модель факторного анализа (1) похожа на модели многомерного регрессионного и дисперсионного анализа. Принципиальное отличие модели (1) в том, что вектор Y (1:p') – это ненаблюдаемые в реальности факторы, а в регрессионном анализе – это регистрируемые факторы. Пакет статистического анализа STATISTICA позволяет в диалоговом режиме вычислить матрицу факторных нагрузок Q (1:p', 1:p'), а также значения нескольких заранее заданных главных факторов (чаще всего двух – по первым двум главным компонентам исходной матрицы параметров).

С помощью факторного анализа нам удалось найти показатель, достоверно отражающий функцию эндотелия в целом [2]. Концентрация NO_x, LA и число DE или суммарная концентрация NOx, содержание LC и число DE в плазме крови статистически достоверно формировали один действующий фактор, который мы определили как интегральный показатель эндотелиальной дисфункции (ИПЭД). Правомочность включения именно этих составляющих в ИПЭД можно объяснить следующими предположениями: NO является важнейшим эндотелиальным медиатором, и его продукция при развитии патологического процесса нарушается в первую очередь; содержание LC и LA в плазме крови косвенно отражает активность NO-синтазы и подтверждает эндогенное происхождение NO; избыточная десквамация эндотелиоцитов является конечным этапом нарушения функционирования эндотелия сосудов. Этот способ диагностики ЭД защищен патентом Российской Федерации №2380705 от 10.07.08 г.

Полученные данные (рис. 1) показали, что у пациентов с хроническими формами ИБС в сочетании с АГ ИПЭД выходил за пределы полученного нами контрольного значения, приближаясь к 0, но все же оставался положительным. При развитии ИМ этот показатель достоверно изменялся, причем разнонаправлено в зависимости от метода лечения: резко снижался и становился отрицательным при консервативной терапии и повышался почти до контрольного значения через 5 дней после ИВ. Таким образом, интегральная оценка функции эндотелия показала, что у больных

хронической ИБС выявлялась ЭД, но она была компенсирована; тогда как у пациентов с ИМ наблюдалась декомпенсация системы NO-эндотелий с быстрым восстановлением после ИВ. Эти данные дополняют концепцию о стадийности (компенсации и декомпенсации) ЭД, предложенную нами ранее [2].

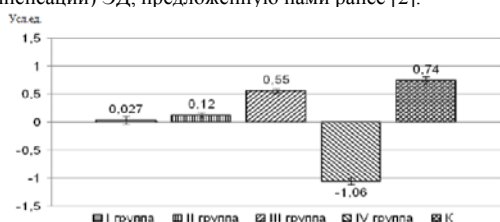


Рис. 1. Интегральный показатель эндотелиальной дисфункции у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС в зависимости от тактики ведения.

Примечание: Интегральный показатель эндотелиальной дисфункции – получен путем факторного анализа трех величин:

суммарная концентрация нитратов и нитритов, концентрация L-цитруллин и количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови. I группа – пациенты с хроническими формами ИБС, перенесшие интервенционное вмешательство на протяжении предыдущих 5-8 лет; II группа – пациенты с хроническими формами ИБС, получавшие только консервативную терапию; III группа – пациенты с инфарктом миокарда, перенесшие интервенционное вмешательство в первые сутки заболевания; IV группа – пациенты с инфарктом миокарда, получавшие только консервативную терапию; К – контрольная группа. Все различия достоверны, кроме различий между I и II группами.

Пациенты с ИМ, перенесшие ИВ, в отличие от пациентов, получавших консервативную терапию, получали активную антиагрегантную терапию в виде комбинации клопидогрель + ацетилсалициловая кислота, что могло повлиять на результаты оценки состояния эндотелия. Для оценки возможного влияния клопидогреля на эндотелиальную функцию мы дополнительно провели определение маркеров ЭД у пациентов с ИМ, получающих стандартную консервативную терапию + клопидогрель. Достоверных различий исследованных показателей у пациентов, получающих консервативную терапию +/- клопидогрель выявлено не было ($\text{NOx } 166,13 \pm 9,8$ vs $164,2 \pm 10,8$ мкмоль/л; $\text{LC } 4,0 \pm 0,48$ vs $3,9 \pm 0,42$ ммоль/л; $\text{DE } 11,0 \pm 0,8$ vs $12,4$ кл. соответственно; $p > 0,05$). Следовательно, меньшая выраженность ЭД у пациентов III группы по сравнению с IV группой не связана с применением клопидогреля.

Интенсивность ПОЛ по данным оценки концентрации MDA у пациентов с ИМ почти на 25% превысила таковую у пациентов со стабильным течением ИБС и в контрольной группе (табл. 1). Корреляционный анализ по Спирмену позволил выявить достоверные сильные взаимосвязи между ИПЭД и концентрацией MDA в плазме крови пациентов III и IV групп ($r = 0,69$ и $r = 0,77$, соответственно, $p < 0,05$), в то время как в контрольной группе эти корреляции были слабыми и недостоверными. Полученные данные подтверждают тот факт, что активация ПОЛ способствует усугублению ЭД.

Отдаленные результаты проведенного ИВ у обследованных пациентов оказались следующими. Из 74 пациентов I группы у 28 (38%) после ИВ за период наблюдения (5-8 лет) не произошло ни одного сердечно-сосудистого события. Из них 11 (15%) пациентов вообще не отмечали симптомов коронарной недостаточности за весь период после ИВ. У 17 (23%) больных отмечалось возобновление или сохранение стенокардии напряжения до I, реже II функционального класса, что не ограничивало серьезно их повседневную активность. Однако у 46 (62%) пациентов за период наблюдения отмечались рецидивы стенокардии напряжения III-IV функционального класса или развитие сердечно-сосудистых событий (ОКС или ИМ), в ряде случаев потребовавшие повторных ИВ. В 2 случаях зарегистрирован летальный исход (не включены в группу наблюдения).

Детальная оценка эндотелиальной функции в динамике у пациентов I группы выявила различия практически по всем исследованным показателям между подгруппами с благоприятным и неблагоприятным течением (табл. 2,3). При этом различия наблюдались как при оценке исходного состояния эндотелия, так и в последующем. Так, у пациентов подгруппы А исходно по сравнению с подгруппой Б была отмечена тенденция к повышению концентрации NO_3^- и LA в крови и достоверно была ниже десквамация эндотелия. При последующем определении маркеров были выявлены достоверно повышенная продукция оксида азота

и меньшая десквамация эндотелия у пациентов подгруппы А.

Таблица 2

Состояние эндотелия у пациентов с ИБС (I группа) на момент выполнения ИВ в зависимости от последующего течения заболевания (M±m)

Показатель	Подгруппа А (n=28)	Подгруппа Б (n=46)	К (n=33)	p
NO_3^- , ммоль/л	$1,8 \pm 0,14$	$1,5 \pm 0,13$	$2,1 \pm 0,18$	$p(1-3) < 0,05$ $p(2-3) < 0,05$
LA, мкмоль/л	$1,9 \pm 0,17$	$1,6 \pm 0,16$	$5,7 \pm 0,17$	$p(1-3) < 0,05$ $p(2-3) < 0,05$
DE, клеток	$8,3 \pm 0,64$	$9,9 \pm 0,71$	$3,2 \pm 0,92$	$p(1-2) < 0,05$ $p(1-3) < 0,05$ $p(2-3) < 0,05$

Примечание: NO_3^- – концентрация нитратов; LA – концентрация L-аргинина, DE – количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови. Подгруппа А – пациенты с благоприятным течением заболевания; подгруппа Б – пациенты с неблагоприятным течением заболевания после интервенционного вмешательства; К – контрольная группа; p – достоверность различий между группами.

Таблица 3

Состояние эндотелия у пациентов с ИБС (I группа) через 5-8 лет после ИВ в зависимости от течения заболевания (M±m)

Показатель	Подгруппа А (n=28)	Подгруппа Б (n=46)	К (n=31)	p
NOx , мкмоль/л	$192,1 \pm 7,62$	$172,5 \pm 7,95$	$204,5 \pm 8,17$	$p(1-2) < 0,05$ $p(1-3) < 0,05$ $p(2-3) < 0,05$
LC, ммоль/л	$5,3 \pm 0,52$	$4,1 \pm 0,49$	$5,8 \pm 0,45$	$p(1-2) < 0,05$ $p(2-3) < 0,05$
DE, клеток	$6,6 \pm 0,75$	$8,2 \pm 0,82$	$3,2 \pm 0,76$	$p(1-2) < 0,05$ $p(1-3) < 0,05$ $p(2-3) < 0,05$

Примечание: NOx – суммарная концентрация нитратов и нитритов; LC – концентрация цитруллин, DE – количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови. Подгруппа А – пациенты с благоприятным течением заболевания; подгруппа Б – пациенты с неблагоприятным течением заболевания после интервенционного вмешательства; К – контрольная группа; p – достоверность различий между группами.

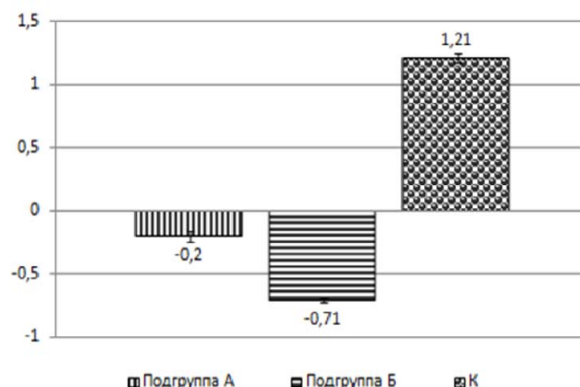


Рис. 2. Интегральный показатель эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС (I группа) на момент интервенционного вмешательства в зависимости от последующего течения заболевания.

Примечание: Интегральный показатель эндотелиальной дисфункции – получен путем факторного анализа трех показателей: концентрация нитратов, концентрация L-аргинина и количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови. Подгруппа А – пациенты с благоприятным течением заболевания; подгруппа Б – пациенты с неблагоприятным течением заболевания после интервенционного вмешательства; К – контрольная группа. Все различия достоверны.

Определение ИПЭД выявило достоверно более выраженную ЭД у пациентов с неблагоприятным течением заболевания как исходно, так и при последующей оценке через 5-8 лет (рис. 2, 3). Кроме того, отрицательные значения ИПЭД, полученные при исходном определении в подгруппах, свидетельствуют о декомпенсации ЭД [2]. В дальнейшем в подгруппе А отмечалось улучшение показателей эндотелиальной функции и компенсация ЭД, в то время как в подгруппе Б сохранялась декомпенсированная ЭД. Полученные данные позволяют говорить о возможном влия-

нии ЭД на риск развития сердечно-сосудистых событий в отдаленные сроки после ИВ и должны учитываться при выборе тактики лечения этих пациентов.

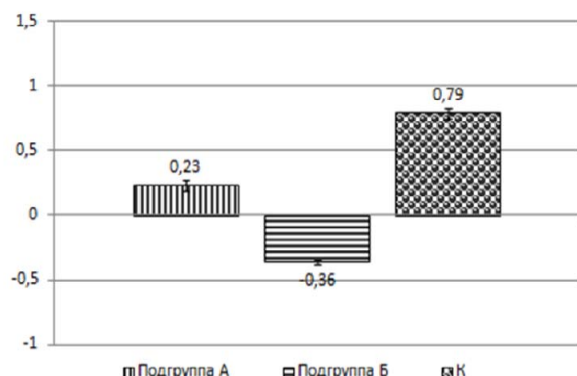


Рис. 3. Интегральный показатель эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС (I группа) через 5-8 лет после интервенционного вмешательства в зависимости от течения заболевания.

Примечание: Интегральный показатель эндотелиальной дисфункции – получен путем факторного анализа трех показателей: суммарная концентрация нитратов и нитритов, концентрация L-цитрулина и количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови. Подгруппа А – пациенты с благоприятным течением заболевания; подгруппа Б – пациенты с неблагоприятным течением заболевания после интервенционного вмешательства; К – контрольная группа. Все различия достоверны.

Выводы.

1. У пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертензией, перенесших интервенционное вмешательство или получающих только консервативную терапию, показатели эндотелиальной функции статистически значимо не различались.

2. У пациентов с острым инфарктом миокарда на 5 сутки после интервенционного вмешательства повышалась продукция оксида азота при сохранении незначительно повышенной десквамации эндотелия, а интегральный показатель эндотелиальной дисфункции приближался к контрольным значениям. У больных с острым инфарктом миокарда, получавших консервативную терапию, наблюдалась более выраженная эндотелиальная дисфункция в виде снижения продукции NO и повышения десквамации эндотелия при значительном снижении интегрального показателя эндотелиальной дисфункции.

3. У пациентов с острым инфарктом миокарда происходила активация перекисного окисления липидов без компенсаторного усиления антиоксидантной защиты. При этом показатели окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции были тесно взаимосвязаны.

4. У пациентов с неблагоприятным течением заболевания после интервенционного вмешательства эндотелиальная дисфункция оказалась более выражена по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением, что свидетельствует о возможном влиянии дисфункции эндотелия на риск развития сердечно-сосудистых событий.

5. Интегральный показатель эндотелиальной дисфункции, рассчитанный с помощью факторного анализа на основании определения суммарной концентрации нитратов или нитритов, цитрулина или аргинина и количества десквамированных эндотелиоцитов, позволяет комплексно оценивать нарушение функционального состояния эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца для оценки течения заболевания, оптимизации тактики ведения и контроля эффективности проводимого лечения.

Литературы

1. Домашенко, М.А. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения на фоне ИБС. // Сердце, 2006. – №7. – С.376–378.
2. Состояние эндотелиальной функции и перекисного окисления липидов у пациентов с артериальной гипертензией и ее церебральными осложнениями / Казак М.В. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009. – №2. – С. 28–32.
3. Малахов, В.А.. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты. /

Малахов В.А., Завгородняя А.Н. //Украинский медицинский журнал, 2007. – Т.58. – №2. – С. 97–100.

4. Метельская, В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / Метельская В.А., Гуманова Н.Г. // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2005. – №5. – С. 15–18.

5. Омеляненко, М.Г. Эндотелиальная дисфункция и ишемическая болезнь сердца у женщин молодого и среднего возраста / Омеляненко М.Г. – М., 2008.

6. Рыбалко, В.В. Параметрическое диагностирование энергетических объектов на основе факторного анализа в среде STATISTICA. / Рыбалко В.В. // Exponenta Pro. – 2004. Т.2, №6.

7. Савельев, С.А. Чувствительный метод определения цитрулина для прижизненного мониторинга продукции оксида азота в ЦНС. / Савельев С.А. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2005. – Т.91. – №9. – С. 587–591.

8. Стальная, И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии / Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. // Под ред. акад. АМН СССР В.Н. Ореховича. – М., 1977.

9. Исследование дисфункции эндотелия у больных сердечно-сосудистой патологией / Шевченко Ю.Л. [и др.]// Ангиология и сосудистая хирургия, 2009. – Т.15. – №2. – С.413–414.

10. Comparison of Coronary Angioplasty with Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med / Andersen H.R. [et al]. – 2003; 349(8):733–742.

11. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. / Ceconi C. [et al] // Cardiovasc res 2007; 73: 237–346.

12. Noninvasive detection of endothelial dys-function in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet / D.S. Celermajer [et al]. – 1992. – 340: P. 1111–1115.

13. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol Bohemoslov / J. Hladovec. – 1978. – 27 (2). – P. 140–144.

14. Kiyoshi Sugawara, Yusuke Yoshizawa, Sinfu Tzeng. Col-orimetric determination of Citrulline residues in proteins. Analyt. biochem 1998; 265: 92–96.

15. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation / L.J. Shaw [et al]. – 2008. – 117. – P. 1283–1291

INFLUENCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND LIPID PEROXIDATION ON DISEASE COURSE AFTER INTRACORONARY INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

M.V. KAZAK, N.A. SUCHOVEY, M.G. OMELYANENKO, I.K. TOMILOVA, E.L. ALEXACHINA, A.P. MANZHOS

To evaluate influence of endothelial dysfunction and lipid peroxidation on prognosis after intracoronary interventions in patients with acute and chronic forms of ischemic heart disease and arterial hypertension, 142 patients with ischemic heart disease were examined. We specified the Integral Index of Endothelial Dysfunction. No matter how to treat there was found compensated endothelial dysfunction in the patients with chronic ischemic heart disease. In the patients with myocardial infarction we found activated lipid peroxidation without compensatory increase of antioxidant protection and decompensation of NO-endothelium system with its fast recovery after intervention. Endothelial dysfunction was more violent in the patients with unfavorable disease course after intervention in comparison with the patients with favorable disease course.

Key words: ischemic heart disease, arterial hypertension, endothelial dysfunction, coronary interventions, integral index of endothelial dysfunction.