

Р. А. Абышев, В. В. Сорока

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА (SIRS) НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

К концу XX столетия окончательно сложилось представление об атеросклерозе как о хроническом воспалительном процессе, поражающем интиму артерий. Было в частности показано, что различные инфекционные агенты могут как непосредственно, так и через иммунную систему стимулировать гиперплазию интимы и миграцию гладкомышечных клеток (ГМК), увеличивать синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), вызывая клинические проявления атеросклероза либо стимулируя рестенозы в шунтах. Показано, что местное или системное увеличение уровня цитокинов может влиять на степень рестенозирования [1]. Как известно, в развитии рестеноза участвуют процессы тромбообразования и воспаления, стимулирующие пролиферацию ГМК и вызывающие ремоделирование внеклеточного матрикса [2].

Косвенными маркерами воспаления могут служить высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), количество лейкоцитов в периферической крови и скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Так, исследования на лабораторных животных представили новые доказательства проатерогенной роли СРБ. Помимо этого, многочисленные эпидемиологические исследования показали, что СРБ — это маркер скорости прогрессирования атеросклероза [3, 4] и вероятности рестеноза после операции ревааскуляризации [5].

До настоящего времени нельзя с уверенностью утверждать, что повышение уровня СРБ — не просто следствие воспалительного процесса при атеросклерозе. Д-р Paul и соавторы, изучавшие влияние трансгенной экспрессии человеческого СРБ у мышей с дефицитом аполипропротеина Е (апоЕ), склонных к развитию атеросклероза, сделали вывод о том, что СРБ влияет не столько на развитие, сколько на прогрессирование атеросклероза, и является не просто маркером, а его активным участником.

Прогностическая ценность определения уровня СРБ в предоперационном периоде была оценена в исследовании д-ра Palmerini, которое показало, что повышенный уровень СРБ (> 3 мг/л) увеличивает риск смерти или ИМ [6].

Тем не менее, Donald Lloyd Jones и его коллеги не рекомендуют рутинное включение определения уровня высокочувствительного СРБ в программы популяционного скрининга, так как не обнаружили дополнительной прогностической ценности СРБ при включении его во Фрамингемскую модель риска [7]. По мнению д-ра Timpson, СРБ играя причинную роль в патогенезе метаболического синдрома, влияя на инсулинорезистентность, уровни триглицеридов и ЛПВП, не должен использоваться в качестве мишени терапевтического воздействия [8].

Помимо прямой активации атерогенеза, СРБ ингибирует эндотелий-зависимую NO-опосредованную дилатацию коронарных артерий, производя супероксид NAD(P)H оксидазу через активацию p38 киназы. Ухудшая эндотелий-зависимую NO-опосредован-

ную вазореактивность, СРБ может облегчать инициирование многочисленных осложнений ИБС [9].

Несмотря на частое использование СРБ в качестве общепризнанного лабораторного критерия воспаления, в последнее время стали использовать и другие его маркеры. Так, в качестве потенциальных маркеров воспаления изучаются ферменты системы ММП. Они относятся к семейству Zn-содержащих эндопептидаз и играют решающую роль в морфо- и эмбриогенезе, ремоделировании тканей, а также в атерогенезе, канцерогенезе, возникновении осложнений сахарного диабета и аутоиммунных болезнях [10–12].

Другие исследования подтвердили достоверную корреляцию между уровнями СРБ и ИЛ-6 и сердечной смертностью. Исключением являлись лишь пациенты с патологией почек. Так, у этих больных часто встречается повышение ряда воспалительных и протромбогенных маркеров: СРБ, фибриногена, ИЛ-6, фактора VIII, ЛП *a*, а также снижение уровня гемоглобина. Однако это связывают не с ускорением синтеза провоспалительных факторов, а с нарушением их выведения. Интересно, что в группе пациентов с хронической патологией почек риск сердечно-сосудистой смерти прямо коррелировал с гипертрофией левого желудочка [13]. Комбинация высоких уровней ИЛ-1 и ИЛ-6 вдвое усиливала синтез мРНК СРБ и секрецию СРБ. Этот эффект подавлялся при ингибировании ИЛ-1 и ИЛ-6 [14].

В исследовании Cheshire и соавторов были получены данные, свидетельствующие о патологическом значении высокой концентрации липопротеина (*a*) (ЛП *a*) в окклюзии аутовенозных шунтов в сроки до 1 года после операции, наряду с повышенным уровнем фибриногена и курением [15].

При гистологическом исследовании материала, взятого у пациентов во время операции АКШ, оказалось, что утолщение интимы и атеросклеротические изменения преобладали у лиц с дислипидемией [16]. Известно, что дислипидемия усиливает продукцию супероксид аниона, который, в свою очередь, стимулирует атерогенез [17].

Как показали результаты исследования PROCAM, степень эндотелиальной дисфункции прямо коррелировала с уровнем ЛПНП только у мужчин; у женщин такая корреляция была найдена с уровнем триглицеридов. Большинство исследователей рекомендует придавать особое значение исследованию липидного спектра крови и применению агрессивной гиполипидемической терапии у пациентов, направляемых на операции реваскуляризации, с целью улучшения отдаленного прогноза [18].

До настоящего времени роль ЛП *a* в развитии рестеноза в шунтах оставалась спорной. В частности, есть сведения об отсутствии влияния уровня ЛП *a* на развитие рестенозов после операции реваскуляризации [19]. Все же было отмечено, что у пациентов, перенесших АКШ, уровень ЛП *a* выше, чем у лиц с бессимптомным течением ИБС. У пациентов мужского пола и лиц с высоким уровнем ЛПНП чаще находят и повышенную концентрацию ЛП *a* независимо от изоформ аполипопротеина *a* [20].

В 2002 г. были опубликованы данные исследования, в котором оценивали уровень ЛП *a* у пациентов, перенесших операцию АКШ с последующей окклюзией аутовенозных шунтов. Уровень ЛП *a* оказался более высоким среди пациентов с окклюзией аутовенозных шунтов по сравнению с лицами, имевшими функционирующие шунты. В ходе этого исследования было найдено, что прием статинов сопровождался более низкой вероятностью окклюзии венозных шунтов [21]. Более детальные исследования показали накопление аполипопротеинов *a* и В, из которых состоит белковая часть ЛП *a*, в венозных шунтах. В нормальной подкожной вене эти аполипопротеины почти отсутствуют. При этом, концентрация ЛП *a* прямо коррелировала с процессами интимальной гиперплазии, тромбоза и регионального ускорения атерогенеза [22–24].

Было высказано предположение о возможной биологической связи между повышенным уровнем ЛП *a* и гипергомоцистеинемией и их совместном патологическом влиянии на частоту сердечно-сосудистых осложнений. В частности, увеличение риска осложнений отмечено при уровне ЛП *a* > 30 мг/дл и гомоцистеина > 17 $\mu\text{mol/L}$ как у мужчин, так и у женщин [25].

Методы. Настоящая работа основана на данных проспективного и ретроспективного наблюдения 161 пациента с хроническими формами ИБС, перенесших операцию АКШ и/или МКШ в период с 1982 по 2005 год в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга. Все пациенты проходили повторные обследования в период с 1993 по 2006 год. Большую часть наблюдаемой группы составили мужчины — 150 человек, а их возраст колебался от 34 до 78 лет (средний возраст — $57,2 \pm 8,2$ года).

Цель исследования заключалась в оценке вариантов течения ИБС у пациентов, перенесших операцию реваскуляризации миокарда, и выделении объективных характеристик динамики ее развития с целью прогнозирования, а также в оценке влияния общевоспалительного синдрома на тяжесть течения ИБС.

Анализу подвергались количественные и качественные показатели, определяемые при каждом случае госпитализации в результате стандартных методик обследования: велоэргометрия (ВЭМ) (программа French), эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, оценка показателей гемостаза крови, липидного спектра, общевоспалительных показателей клинического анализа крови (количество лейкоцитов, СОЭ), антропометрические показатели. Как качественные показатели рассматривались: анамнестические данные (количество ИМ до операции реваскуляризации, тип шунтирования), диагностирование атеросклеротических изменений некоронарной локализации (ОНМК, ОААНК), сопутствующая патология (инсулиннезависимый сахарный диабет), курение, а также проводимая гиполипидемическая и дезагрегантная терапия.

Конечными точками исследования являлись:

- рецидив стенокардии, подтвержденной в ходе госпитализации данными ВЭМ и суточного мониторирования ЭКГ, с определением функциональный класса стенокардии;

- регистрация ИМ, перенесенного после операции реваскуляризации;
- рестенозы шунтов, доказанные ангиографически;
- ухудшение перфузии миокарда при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ВЭМ.

С целью более детальной оценки влияния SIRS на течение ИБС, 72-м больным (45% пациентов) выполнены дополнительные исследования, такие как высокочувствительный СРБ и ЛП *a*, в каждом случае обследования.

Средний возраст анализируемой выборки составил $58,1 \pm 6,7$ лет. Продолжительность наблюдения в послеоперационном периоде составила от 2 до 13 лет.

Результаты исследования и их обсуждение. При динамическом наблюдении общей выборки каждый пациент многократно обследовался. В результате проведенного исследования наблюдались изменения количественных показателей, которые по относительной близости образовали шесть групп, названных кластерами. Эти динамические изменения данных обследования каждого пациента можно интерпретировать как «переход пациента из одного кластера в другой». Оцененные вероятности переходов пациентов из кластера в кластер приведены в таблице.

Видно, что для каждого из повторно обследованных пациентов имеется конечная вероятность перейти в кластер с большим номером или остаться в исходном; вероятность перехода в кластер с меньшим номером оказывается равной нулю. Динамика состоя-

ния пациентов с наибольшим периодом наблюдения — от 6 до 13 лет — соответствует трехкратному последовательному изменению номера кластера, к которому относились данные их единичных обследований.

Таблица

Матрица вероятностей переходов из кластера в кластер

Откуда	Куда					
Кластеры	1	2	3	4	5	6
1	0,31	0,11	0,25	0,07	0,11	0,05
2	0	0,52	0,40	0,08	0	0
3	0	0	0,59	0,21	0,12	0,08
4	0	0	0	0,89	0,11	0
5	0	0	0	0	0,94	0,06
6	0	0	0	0	0	1,00

Результаты, приведенные в таблице, свидетельствуют о «по-кластерном» течении заболевания. Наиболее вероятен переход из одного кластера в следующий за ним. Случаи «перескока» через кластер объясняются, по-видимому, слишком длительным интервалом времени после предыдущего обследования или более агрессивным течением основного заболевания.

Представленные результаты позволяют дать диагностическую интерпретацию понятию кластеров: принадлежность количественных показателей, полученных при однократном обследовании пациента, перенесшего операцию АКШ, к какому-либо кластеру (1–6) можно толковать как характеристику тяжести ишемической болезни сердца у данного пациента; однонаправленный переход из кластера в кластер характеризует увеличение тяжести ИБС. Отметим, что корреляция времени и нарастания тяжести ИБС, которая выражается в переходах из кластера в кластер, находится в довольно широких пределах, так что скорость развития ИБС в большой степени является индивидуальной для каждого больного.

В ходе исследования удалось выявить ряд количественных и качественных признаков, определяющих движение пациентов от кластера к кластеру. К количественным признакам относятся: уровень общего холестерина, коэффициент атерогенности, мощность последней ступени и предельное систолическое АД при ВЭМ, объем выполненной работы при ВЭМ, толщина МЖП, конечный систолический диаметр ЛЖ, фракция выброса ЛЖ. К качественным показателям относятся: количество ИМ до операции АКШ, СОЭ, протромбиновый индекс, проводимая дезагрегантная и гиполипидемическая терапия.

Среди пациентов, наблюдавшихся в ходе проведенной работы, в 73% случаев (у 117 человек) диагностирован рецидив стенокардии, в среднем, спустя 22 месяца (менее 2-х лет) после операции АКШ. Отмечается по-кластерное увеличение частоты регистрации пациентов с рецидивом стенокардии при первичном обследовании.

Только у 6 % пациентов рецидив стенокардии впервые выявлен спустя 60–140 месяцев (то есть спустя 5 лет) после операции реваскуляризации. Максимальный период эффективности операции (у одного из обследованных) составил 144 месяца, т. е. жалобы на ангинозные боли впервые появились через 12 лет после операции АКШ.

В выборке пациентов, в которой оценивалось значение показателей SIRS, рецидив стенокардии отмечен у 20 пациентов (28% выборки).

Показатели высокочувствительного СРБ у большинства пациентов данной выборки имели относительно нормальные значения (средний уровень — 3,68 мг/л, медиана —

2,12 мг/л, минимум — 0,5 мг/л, максимум — 16,4 мг/л); значимой корреляции у пациентов с рецидивом стенокардии — не выявлены (средний уровень — 4,41 мг/л, медиана — 2,10 мг/л; $p > 0,05$).

Подобные наблюдения отмечены и для показателей ЛП *a* (для данной выборки — средний уровень 24,8 мг/л, медиана — 13,5 мг/л; при рецидиве стенокардии в выборке — средний уровень 23,4 мг/л, медиана — 13,5 мг/л).

Достоверных различий между пациентами с рецидивом стенокардии и не имеющих клинических признаков стенокардии не выявлено и по остальным количественным и качественным признакам.

Также не отмечено влияние показателей SIRS на по-кластерное распределение пациентов общей выборки при динамическом наблюдении. Только уровень лейкоцитов крови имел слабозначимую корреляцию с кластерами при анализе методом Levene ($p = 0,0059$).

Однако, при статистическом анализе методом ANOVA, отмечено значимое влияние общевоспалительных показателей на липидный спектр и сократимость ЛЖ. Так, для высокочувствительного СРБ отмечены значимые прямые корреляции с уровнем ОХС ($r = 0,32$; $p = 0,007$) и ЛПНП ($r = 0,27$; $p = 0,020$). Уровень ЛП *a* имел обратную значимую корреляцию с конечным систолическим диаметром ЛЖ ($r = -0,31$; $p = 0,023$).

Полученные данные указывают на проатерогенную роль SIRS, влияющую на тяжесть течения ИБС, сопровождающуюся снижением сократительной способности ЛЖ, что совпадает с данными д-ра Shlipak M. [13].

При множественном регрессионном анализе внутри данной выборки были выявлены менее значимые корреляции уровня высокочувствительного СРБ с показателями ТГ ($r = 0,24$; $p = 0,028$), конечным диастолическим диаметром ЛЖ ($r = 0,37$; $p = 0,029$) и размерами левого предсердия ($r = 0,24$; $p = 0,023$).

Таким образом, операция коронарного шунтирования не влияет на течение основного заболевания, а направлена только на улучшение качества жизни пациента, путем улучшения кровотока и перфузии миокарда в зоне ее нарушения. Следовательно, процессы, лежащие в основе атерогенеза, также не исчезают в послеоперационном периоде, в отсутствие влияния на них дополнительными методами. Таким образом, воспаление — как один из активаторов атеросклероза, сохраняет свое влияние.

Полученные в ходе настоящего исследования результаты позволяют выделить этапность течения ИБС у пациентов, перенесших операцию хирургической реваскуляризации.

Мы видим, что высокочувствительный СРБ и ЛП *a*, коррелируя с показателями липидограммы и сократимости ЛЖ, опосредовано влияют на скорость развития и тяжесть течения ИБС.

Однако, СРБ и ЛП *a* не являются точкой приложения стандартной терапии у пациентов, перенесших операцию хирургической реваскуляризации, что соответствует данным литературы. Требуется комплексный подход к состоянию пациента на дооперационном и послеоперационном периодах с целью выявления инфекционного или иного агента — первопричины активации SIRS, так как её манифестация является общей для пациентов, подвергшихся АКШ [26, 27].

В сентябре 2008 года были опубликованы результаты исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), в ходе которого с целью первичной профилактики ИБС относительно здоровые люди (уровень ЛПНП < 130 мг/дл) получали терапию розувастатином 20 мг/сут. Критерием включения в исследование являлся высокий уровень высокочувствительного СРБ

(выше 2 мг/дл). Исследование было завершено досрочно, в связи с тем, что в группе розувастатина отмечалось достоверное снижение частоты регистрации нефатальных ИМ и ОНМК, нестабильной стенокардии, реваскуляризации миокарда и смерти по сердечно-сосудистой патологии, по сравнению с группой, получавшей плацебо ($p < 0,00001$). Терапия розувастатином ассоциировалась со значимым снижением показателей ЛПНП (медиана — 55 против 109 мг/дл при плацебо), высокочувствительного СРБ (медиана — 1,8 против 3,3 мг/дл при плацебо). В отношении показателей ЛПВП данной зависимости не было выявлено [28].

Приведенные результаты исследования могут служить основанием для включения скрининга высокочувствительного СРБ с целью стратификации риска и назначения терапии статинами для профилактики осложнений ИБС даже у относительно здоровых людей.

Литература

1. Шевченко О. П., Шевченко А. О. Статины — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы // Реа-фарм. М., 2003. С. 13–17.
2. Землянская О. А., Панченко Е. П., Самко А. Н. и др. Матриксные металлопротеиназы, С-реактивный белок и маркеры тромбинемии у больных со стабильной стенокардией и рестенозами после чрескожных коронарных вмешательств // Кардиология. 2004. № 11. С. 15–17.
3. Kang E. S., Kim H. J., Kim Y. M. et al. Serum high sensitivity C-reactive protein is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2004. N 66. Suppl. I. P. 115–120.
4. Khera A., de Lemos J. A., Peshock R. M. et al. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis // The Dallas Heart Study. Circulation. 2006. N 113. P. 38–43.
5. Jeong W. K., Jeong M. H., Kim K. H. et al. An elevated value of C-reactive protein is the only predictive factor of restenosis after percutaneous coronary intervention // Korean J. Intern. Med. 2003. N 18(3). P. 154–160.
6. Palmerini T., Marzocchi A., Marrozzini C. Preprocedural levels of C-reactive protein and leukocyte counts predict 9-month mortality after coronary angioplasty for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis // Circulation. 2005. N 112. P. 2332–2338.
7. Lloyd-Jones D. M., Liu K., Tian L. et al. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease // Ann. Intern. Med. 2006. N 145. P. 35–42.
8. Timpson N., Hingorani A., Humphries S. et al. C-reactive protein does not influence risk of cardiovascular events by means of action on components of a metabolic syndrome // Lancet. 2005. N 366. P. 1954–1959.
9. Qamirani E., Ren Y., Kuo L. C-reactive protein inhibits endothelium-dependent NO-mediated dilation in coronary arterioles by activating p38 kinase and NAD(P)H oxidase // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2005. N 25. P. 995.
10. Ikeda U., Shimada K. Matrix metalloproteinases and coronary artery diseases // Clin. Cardiol. 2003. N 26. P. 55–59.
11. Uemura S., Matsushita H., Li W. et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress // Circulat. Res. 2001. N 88. P. 1291–1298.
12. Соловьева Н. И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // Био-орган. Хим. 1998. № 24 (4). С. 245–255.
13. Shlipak M. et al. Cardiovascular Health Study // JAMA. 2005. N 293. P. 1737–1745.
14. Venugopal S. K. The marker of an inflammation, CRP can be synthesized arteries endothe-liocytes // Am. J. Pathol. 2005. N 166. P. 1265–1271.
15. Cheshire N. J., Wolfe H., Barradas M. A. et al. Smoking and plasmafibrinogen, lipopro-tein (a) and serotonin are markers for postoperative infrainguinal graft stenosis // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 1996. N 11. P. 479–486.

16. *Lie T. J., Laurie G. M., Morris G. C.* Aortocoronary bypass suphenous vein graft atherosclerosis. Anatomic study of 99 vein grafts from normal and hyperlipoproteinemic patients up to 75 month prospectively // *Am. J. Cardiol.* 1997. N 40. P. 906.
17. *Панченко Е. П., Добровольский А. Б.* Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М., 1999. С. 464.
18. *Wierzbicki A. S., Chowienczyk P. J., Cockcroft J. R. et al.* Cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction // *Clin. Sci.* 2004. N 28. P. 113–115.
19. *Alaigh P., Hoffman C. J., Korlipara G. et al.* Lipoprotein(a) level does not predict restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1998. N 18. P. 1281–1286.
20. *Farrer M., Game F. L., Albers C. J. et al.* Coronary artery disease is associated with increased lipoprotein(a) concentrations independent of the size of circulating apolipoprotein(a) isoforms // *Arteriosclerosis and Thrombosis.* 1994. N 14. P. 1272–1283.
21. *Pokrovsky S. N., Ezhov M. V., Il'ina L. N.* Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusions in middle-aged men undergoing coronary artery bypass surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. N 126. P. 1071–1075.
22. *Cushing G. L., Gaubatz J. W., Nava M. L. et al.* Quantitation and localization of apolipoproteins [a] and B in coronary artery bypass vein grafts resected at re-operation // *Arteriosclerosis.* 1989. N 9. P. 593–603.
23. *Kronenberg F., Kronenberg M. F., Kiechl S. et al.* Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis. Prospective results from the Bruneck study // *Circulation.* 1999. N 100. P. 1154–1160.
24. *Milionis H. J., Winder A. F., Mikhailidis D. P.* Lipoprotein (a) and stroke // *J. Clin. Pathol.* 2000. N 53. P. 487–496.
25. *Hoffman M., Kohl B., Zumbach M. et al.* Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM // *Diabetes Care.* 1998. N 21. P. 841–850.
26. *Matsuura K., Imataka M., Ishida A. et al.* Low systemic vascular resistance state following off-pump coronary artery bypass grafting // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Feb. 14(1). P. 15–21.
27. *Shaukat N., Ashraf S. S., Mackness M. I. et al.* A prospective study of serum lipoproteins after coronary artery bypass surgery // *QJM.* 1994. Sep. 87(9). P. 539–545.
28. *Deepak L. Bhatt.* Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) // www.cardiosource.com.

Статья поступила в редакцию 16 сентября 2009 г.