

Оригинальные статьи

ГАВРИШЕВА Н. А.^{1,2}, ПАНОВ А. В.^{1,2},
АЛЕКСЕЕВА Г. В.², КОРЖЕНЕВСКАЯ К. В.¹

Медиаторы воспаления как показатели развития рестеноза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST после операции коронарного шунтирования

¹ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
e-mail: na.gavrish@mail.ru

Реферат

На основании результатов комплексного исследования пациентов (n=130) с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших операцию коронарного шунтирования, была выделена группа с неблагоприятным течением ИБС (рестенозом).

В процессе динамического наблюдения было установлено, что среди исследуемых медиаторов воспаления прогностически неблагоприятным показателем развития рестеноза в послеоперационном периоде является повышенный уровень фактора некроза опухолей-альфа.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, коронарное шунтирование, рестеноз, фактор некроза опухолей-альфа.

Gavrisheva N. A.^{1, 2}, Panov A. V.^{1, 2},
Alekseeva G. V.², Korzhenevskaya K. V.¹

Inflammation markers are the predictors of restenosis in the patients underwent coronary artery bypass grafting surgery during non-ST elevation acute coronary syndrome

¹ Almasov Federal Heart Blood and Endocrinology Center, Saint-Petersburg

² Saint-Petersburg Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg
e-mail: na.gavrish@mail.ru

Abstract

According to the follow-up data of the 130 patients with non-ST elevation acute coronary syndrome underwent coronary artery bypass grafting surgery, the high risk patients of restenosis were specified. It was found that the tumor necrosis factor-alpha elevated blood serum levels have a negative prognostic value of postoperative restenosis.

Keywords: acute coronary syndrome, coronary artery bypass grafting surgery, restenosis, coronary artery bypass grafting surgery, tumor necrosis factor-alpha.

Введение

Реваскуляризация миокарда является одним из наиболее эффективных методов лечения больных с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Доступность оперативного вмешательства для максимально большого числа больных признается важным условием оптимизации лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ОКС БП ST). Данные нескольких крупных мета-анализов показали, что за время пребывания в стационаре летальность у больных ОКС БП ST, получавших инвазивное или консервативное лечение, достоверно не различалась [1, 12, 24].

Вместе с тем обнаружено, что выполнение инвазивных процедур при ОКС БП ST уменьшает число отдаленных неблагоприятных исходов и улучшает результаты лечения пациентов группы высокого риска [4, 14]. Технологии и методики инвазивного лечения ОКС непрерывно совершенствуются, однако существуют осложнения, ограничивающие клиническую эффективность коронарного шунтирования (КШ) вследствие прогрессирования атеросклеротического поражения нативных коронарных артерий и закрытия сформированных аорто-коронарных и маммаро-коронарных анастомозов [2]. По мнению ряда исследователей, развитие атеросклероза в на-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

тивных коронарных сосудах и анастомозах является причиной возобновления клинических проявлений ИБС после КШ [16, 22]. Провоспалительные цитокины, белки острой фазы воспаления и лейкоциты являются факторами, которые участвуют на всех этапах эволюции атеросклеротической бляшки [2, 10, 17]. С этих позиций для нас представлялось важной задачей исследование некоторых аспектов воспаления, влияющих на развитие коронарных осложнений в отдаленном периоде после выполнения реваскуляризации миокарда.

Цель исследования

Определение факторов, играющих прогностическую роль в развитии рестенозов у больных ОКС БП ST после операции КШ.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 130 пациентов, перенесших операцию КШ на фоне ОКС БП ST, из них 37 (28,5 %) больных с инфарктом миокарда без зубца Q; 93 (71,5 %) пациента с нестабильной стенокардией. Диагноз ОКС БП ST ставился на основании клинической картины заболевания, наличия биохимических маркеров повреждения (тропонин I, МВ-фракция креатинфосфокиназы), электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоЭКГ).

Все пациенты были разделены на две группы: без рецидива ИБС после КШ и с рецидивом заболевания (табл. 1).

Все больные после КШ получали лекарственные препараты (блокаторы β -адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, блокаторы медленных кальциевых каналов) практически с одинаковой частотой.

Содержание интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей- α (TNF- α) в сыворотке крови определялось иммуноферментным методом с использованием тест-системы ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Результаты выражали в пикограммах на миллиметр (пг/мл).

Лейкоциты определяли в цельной крови с ЭДТА на автоматическом анализаторе Unicel DxH800 Coulter Beckman Coultes по технологии VCS с использованием методик кондуктометрии, токов высокой частоты и лазерного рассеивания; единицы измерения — количество лейкоцитов $\times 10^9$ /л.

Уровень фибриногена определяли на автоматическом гемостазиометре фирмы «Sysmex» (Япония) с использованием кинетического метода по Clauss; единицы измерения — г/л.

Коронароангиография (КАГ) проводилась по методике M. Judkins et al. (1968) с использованием феморального доступа. Гемодинамически значимым считался стеноз ствола левой коронарной артерии не менее 50 % или сужение любой другой магистральной артерии не менее 75 %.

По данным КАГ, поражение одной артерии имело место у 5 больных (3,8 %), двух артерий — у 30 человек (23,1 %), трехсосудистое поражение — у 74 пациентов (56,9 %).

Реваскуляризация оценивалась как полная, если было произведено шунтирование всех значимо пораженных артерий, и как неполная, если были шунтированы не все эти артерии.

Обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows версия 6,0).

Клиническая характеристика больных с рецидивом и без рецидива ишемии миокарда после коронарного шунтирования

Таблица 1

Признак		Без рецидива (n=95)	Рецидив (n=35)
Возраст (лет)		59,4 \pm 0,9	55,8 \pm 1,5*
Пол	мужской	75 (78,9 %)	31 (88,6 %)
	женский	20 (21,1 %)	4 (11,4 %)
Дебют ИБС	ИМ	33 (34,7 %)	14 (40,0 %)
	стенокардия напряжения	54 (56,8 %)	19 (54,3 %)
	нестабильная стенокардия	8 (8,4 %)	2 (5,7 %)
Длительность ИБС (лет)		5,4 \pm 0,6	5,9 \pm 0,8
Количество ИМ в анамнезе	нет	40 (42,1 %)	13 (37,1 %)
	1	34 (35,8 %)	14 (40,0 %)
	2	16 (16,8 %)	7 (20,0 %)
	3	5 (5,3 %)	1 (2,9 %)
Характер течения ИБС до развития ОКС БПST	дебют	13 (13,7 %)	3 (8,6 %)
	стенокардия напряжения II ФК	56 (58,9 %)	5 (14,3 %)
	стенокардия напряжения III ФК	18 (18,9 %)	7 (20,0 %)
	стенокардия напряжения III ФК и покоя	8 (8,4 %)	20 (57,1 %) **

* — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами без рецидива ишемии миокарда; ** — $p < 0,001$ по сравнению с пациентами без рецидива ишемии миокарда.

Содержание факторов воспаления в крови пациентов с различными вариантами течения ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования

Таблица 2

Показатель	ОКС БП ST до КШ	Рецидив ишемии миокарда	Без рецидива ишемии миокарда
TNF- α , пг/мл	62,0 \pm 9,8	63,1 \pm 6,2*	35,5 \pm 7,3**
IL-6, пг/мл	34,5 \pm 3,6	35,8 \pm 5,9	33,6 \pm 2,9
Фибриноген, г/л	3,3 \pm 0,1	3,5 \pm 0,2	3,2 \pm 0,2
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,9 \pm 0,2	7,1 \pm 0,3	6,5 \pm 0,2#

* — $p < 0,05$ по сравнению с уровнем TNF- α в сыворотке крови у пациентов без рецидива ишемии миокарда после КШ; ** — $p < 0,01$ по сравнению с уровнем TNF- α у пациентов с ОКС БП ST до КШ; # — $p < 0,05$ по сравнению с количеством лейкоцитов до КШ.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов проведенного исследования показал, что через 2 года после КШ у 86,6 % больных сохранялся положительный эффект оперативного лечения, который подтвердился результатами нагрузочных тестов. К моменту окончания 4-летнего наблюдения рецидив ишемии миокарда был выявлен у 35 (26,9 %) больных с ОКС БП ST. Клиническим проявлением рецидива ишемии миокарда у 34 больных была стенокардия напряжения, а у 1 больного — безболевая форма ИБС. Средний срок возобновления ишемии миокарда составил 13,6 \pm 2,0 месяца.

Пациенты с рецидивом ишемии миокарда на момент операции имели более молодой возраст, и у них в анамнезе чаще отмечалась стенокардия напряжения и покоя.

Маркеры воспаления в периферической крови пациентов с различными вариантами течения ИБС после операции КШ приведены в табл. 2.

Согласно полученным данным, у пациентов без рецидива ишемии миокарда в послеоперационном периоде наблюдались более низкие значения TNF- α в сыворотке крови, чем до выполнения операции КШ. У пациентов с неблагоприятным течением ИБС после операции КШ было выявлено статистически значимое повышение уровня TNF- α относительно показателей данного цитокина в группе больных без рецидива заболевания. При этом уровень TNF- α в крови пациентов с рецидивом ишемии миокарда не отличался от дооперационных значений. Более высокий уровень этого цитокина в крови с рецидивирующим течением заболевания, возможно, связан с обострением хронического воспаления в коронарных артериях и шунтах, которое проявляется клинической симптоматикой. Большинство исследователей связывают повышенное содержание TNF- α у пациентов ИБС с развитием воспаления непосредственно в сосудистой стенке, так как известно, что воспалительный процесс, протекающий при атеросклерозе по типу гиперчувствительности замедленного типа, индуцирует синтез провоспалительных цитокинов как самим эндотелием, так и иммуннокомпетент-

ными клетками, что может способствовать разрыву атеросклеротической бляшки [7]. Установлено, что TNF- α активирует эндотелиально-лейкоцитарное взаимодействие вследствие усиления экспрессии молекул адгезии с последующей миграцией лейкоцитов в очаг воспаления [6]. Кроме того, TNF- α активирует образование индуцированной формы синтазы оксида азота (NO), что приводит к увеличению содержания эндогенного NO, вызывающего гибель кардиомиоцитов.

Немаловажными свойствами является влияние TNF- α на прокоагулянтную и фибринолитическую активности эндотелия, а также активация синтеза факторов роста клетками сосудистой стенки, что способствует прогрессированию атерогенеза [11, 19]. Необходимо отметить индуцирование TNF- α образования других провоспалительных цитокинов, обладающих во многом синергичным с ним действием [13].

Таким образом, выявленный в нашем исследовании повышенный уровень TNF- α в группе пациентов с рецидивом ишемии миокарда после КШ позволяет предположить участие этого цитокина в процессах дестабилизации ИБС, а также может быть и фактором высокого риска рецидивирующего течения заболевания после оперативного лечения.

Результаты анализа содержания IL-6 не выявили статистически достоверной разницы между его уровнями в обеих группах пациентов (табл. 2). Также не отмечалось и существенных отличий показателей IL-6 в группе пациентов с рецидивами и без рецидива ишемии миокарда относительно его содержания до операции. В этой связи следует отметить, что особенностью IL-6 является его двойственная роль в развитии воспалительных реакций. По своим эффектам IL-6 представляет собой типичный провоспалительный цитокин, являясь основным медиатором синтеза белков острой фазы воспаления [8, 23]. Однако имеются сведения о том, что IL-6 обладает способностью ограничивать выработку других противовоспалительных факторов [9], поэтому однозначного понимания роли этого цитокина в механизмах развития атеросклероза в настоящее время нет.

Исследование одного из основных общих показателей воспаления в организме — содержания лейкоцитов в периферической крови показал, что

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

у пациентов с рецидивом и без рецидива ишемии миокарда достоверной разницы в количестве клеток белой крови не обнаружено (табл. 2). Число лейкоцитов в крови больных с клиническим рецидивом заболевания после КШ почти не отличалось от значений до операции.

В группе больных без рецидива ишемии миокарда после КШ уровень лейкоцитов был достоверно ниже дооперационных значений. Во многих исследованиях показано, что развитие ОКС сопровождается повышением количества лейкоцитов в крови и коррелирует с неблагоприятным прогнозом течения ИБС [5, 18]. По мнению ряда авторов, число лейкоцитов больше $10 \times 10^9/\text{л}$ является независимым предиктором повышенного риска кардиальной летальности в отдаленном послеоперационном периоде [21].

При анализе показателей белка острой фазы воспаления — фибриногена, не было выявлено значимых различий его концентраций между анализируемыми группами больных (табл. 2). Как у пациентов с рецидивом ишемии миокарда, так и в группе благоприятного течения ИБС уровни фибриногена

не отличались от дооперационных значений, что позволяет предположить персистирующий воспалительный процесс в коронарных сосудах после КШ. По данным некоторых исследований, повышенный уровень фибриногена является диагностически и прогностически значимым маркером атеросклероза и ИБС [15, 20].

Так, показано несколько путей вовлечения фибриногена в процесс атеротромбоза. Кроме образования фибрина, участия в агрегации тромбоцитов и повышения вязкости крови, фибриноген увеличивает эндотелиально-лейкоцитарное взаимодействие молекул адгезии, а также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [9].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что содержание TNF- α в сыворотке крови сопряжено с особенностями клинического течения ОКС БП ST после операции КШ, о чем свидетельствует повышение уровня этого цитокина у пациентов с рецидивом ишемии миокарда.

Литература

1. Акинина, С. А. Ранний инвазивный и неинвазивный подход в лечении острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST / С. А. Акинина [и др.] // *Терапевт. арх.* — 2011. — № 9. — С. 20–24.
2. Акчурун, Р. С. Ангиографические характеристики инвазивных вмешательств / Р. С. Акчурун [и др.] // *Кардиолог. вестник.* — 2011. — Т. VI (XVIII). — № 2. — С. 37–45.
3. Алекперов, Э. З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э. З. Алекперов, Р.Н. Наджаров // *Кардиология.* — 2010. — Т. 50. — № 6. — С. 88–91.
4. Бокерия, Л. А. Сравнительный анализ применения коронарной ангиопластики и операции аорто-коронарного шунтирования у пациентов со стабильной стенокардией: история вопроса и современное состояние проблемы / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, З. Ф. Кудзоева // *Анналы хирургии.* — 2009. — № 6. — С. 10–23.
5. Кремнева, Л. В. Лейкоцитоз как показатель риска ИБС и ее обострений / Л. В. Кремнева // *Терапевт. арх.* — 2004. — № 11. — С. 30–35.
6. Нагорнев, В. А. Цитокины, иммунное воспаление и атерогенез / В. А. Нагорнев, Е. Г. Зота // *Успехи современной биологии.* — 1996. — Т. 116. — № 3. — С. 326–331.
7. Нагорнев, В. А. Атерогенез и воспаление / В. А. Нагорнев, О. А. Яковлева, В. С. Рабинович // *Мед. академ. журн.* — 2001. — № 1. — С. 139–150.
8. Насонов, Е. Л. Иммунологические маркеры атеросклероза: обзор / Е. Л. Насонов // *Терапевт. архив.* — 2002. — Т. 34. — № 5. — С. 80–85.
9. Рагино, Ю. И. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза / Ю. И. Рагино [и др.]. — Новосибирск: Наука, 2011. — 168 с.
10. Селедцов, В. И. Гуморальные и клеточные факторы иммунитета при инфаркте миокарда / В. И. Селедцов [и др.] // *Мед. иммунол.* — 2010. — Т. 12. — № 6. — С. 477–484.
11. Фрейдлин, И. С. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней продуцентов цитокинов / И. С. Фрейдлин, Ю. А. Шейкин // *Мед. иммунол.* — 2001. — Т. 3. — № 4. — С. 499–514.
12. Эрлих, А. Д. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур / А. Д. Эрлих [и др.] // *Кардиология.* — 2010. — Т. 50. — № 7. — С. 8–14.
13. Ярилин, А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А. А. Ярилин // *Иммунология.* — 1997. — № 5. — С. 7–13.
14. Bravata, D. M. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery / D. M. Bravata [et al.] // *Am. Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 147. — P. 703–716.
15. Danesh, J. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis / J. Danesh [et al.] // *J. Amer. Med. Assoc.* — 2005. — Vol. 294. — № 14. — P. 1799–1809.
16. Góngora, E. Myocardial Revascularization with Cardiopulmonary Bypass / E. Góngora, T. M. Sundt // *Cardiac Surgery in the Adult* / eds by L. Cohn. — N.-Y.: McGraw-Hill, 2008. — P. 599–632.
17. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1685–1690.
18. Hoffman, M. Leukocytes and coronary heart disease / M. Hoffman [et al.] // *Atheroscler.* — 2004. — Vol. 172. — P. 1–6.
19. Johnson, K. The proinflammatory cytokine response to coagulation and endotoxin in whole blood / K. Johnson [et al.] // *Blood.* — 1996. — Vol. 87. — P. 5051–5060.
20. Kaptoge, S. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual

participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration / S. Kaptoge [et al] // Am. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 166. — № 8. — P. 867–879.

21. *Mueller, C. White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularization / C. Mueller [et al] // Heart. — 2003. — Vol. 89. — № 4. — P. 389–392.*

22. *Padera, R. F. Pathology of cardiac surgery / R. F. Padera, F. J. Schoen // Cardiac Surgery in the Adult / eds by L. Cohn. — N.-Y.: McGraw-Hill, 2008. — P. 111–178.*

23. *Papanicolaou, D. A. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease / D. A. Papanicolaou [et al] // Ann Intern Med. — 1998. — Vol. 128. — № 2. — P. 127–137.*

24. *Serruys, P. W. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial / P. W. Serruys [et al] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 46. — P. 575–581.*