

Роль ендотеліальної дисфункції у формуванні ускладнень при проведенні інтервенційних втручань

Аксьонов Є.В., Головенко В.Б.

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН» (Київ)

Робота присвячена дослідженню ролі ендотеліальної дисфункції у формуванні ускладнень при проведенні інтервенційних втручань.

З усього масиву даних (1680 пацієнтів з ішемічною хворобою серця) було відібрано 156 хворих – 71 пацієнт з різноманітними ускладненнями при проведенні діагностичних та лікувальних інтервенційних коронарних процедур та 85 послідовних хворих, у яких не було зафіксовано ускладнень. Вік обстежених – 104 чоловіків і 52 жінок – становив $66,96 \pm 1,81$ року.

Крім рутинної реєстрації показників клінічного стану пацієнтів, цільове обстеження включало визначення функціонального стану ендотелію (рівень нітратів у плазмі та еритроцитах, вміст L-аргініну, кількість десквамованих ендотеліоцитів (ДЕ) у плазмі крові).

В ході роботи була виявлена сильна позитивна кореляційна залежність між видом черезшкірного коронарного втручання і ступенем зміни рівня ДЕ, яка була найбільшою при проведенні черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики.

Маніфестація показників ендотеліальної дисфункції у вигляді збільшення рівня ДЕ була більш вираженою у пацієнтів із нестабільною формою стенокардії.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ускладнення інтервенційних процедур, дисфункція ендотелію.

Робота виконана відповідно до основних напрямів науково-дослідної роботи Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН «Система забезпечення безпеки при рентген-ендоваскулярних втручаннях у хворих на ІХС» (№ ДР 0114U006459).

Першорядні завдання ендоваскулярної хірургії коронарних судин – зниження ризику смерті, інфаркту міокарда та зменшення симптомів ішемічної хвороби серця (ІХС) [4]. На сьогоднішній день інвазивні методи реваскуляризації міокарда посідають провідні позиції в лікуванні цієї патології.

Інтенсивне зростання ендоваскулярних втручань розпочалося у 80-х роках. Зараз у світі щорічно виконується понад 2 млн інтервенційних процедур у хворих із коронарною патологією [9]. Госпітальна летальність, пов'язана з виникненням периопераційних ускладнень, за даними великих багатоцентрових досліджень, становить не більше 1,5–2,5% [5].

Однак у значної кількості пацієнтів, яким було імплантовано стент, відзначалися симптоми стенокардії при відсутності залишкового обструктивного ураження в коронарних артеріях (КА) [7].

Як доводять деякі дослідження, ці симптоми багато в чому пов'язані з наявністю вогнищевої ендотеліальної залежної вазомоторної дисфункції у проксимальних і дистальних сегментах стентованих КА, що і визначає

наявність клініки стенокардії після черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ) [2]. Саме тому останнім часом при вивченні патогенезу ускладнень ЧКВ значна увага приділяється дисфункції ендотелію як найбільш ранній фазі ушкодження судинної стінки і впливу цього чинника на довгострокові клінічні результати інтервенційних процедур [3]. Так, у дослідженнях К. Van der Heiden і співавт. було визначено, що балонна ангіопластика компрометує цілісність внутрішньосудинної структури КА [6], а подальша імплантація стента посилює порушення механічних властивостей судини внаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД). Усі ці процеси загрожують формуванню зворотної залежності між напруженням зсуву і гіперплазією неоінтими, що в остаточному підсумку може призводити до рестенозу КА [6].

Вивчаючи вплив паклітаксел-елютинг-стеннів на вазомоторні властивості коронарних артерій, L.K. Pendyala і співавт. зазначають, що при імплантації стентів подібного типу спостерігається надмірне утворення активних вільних радикалів (особливо аніона супероксиду), що може зменшити біологічну активність і біодоступність оксиду азоту [1]. Отримані порушення ендотеліальної функції пов'язані із запаленням і тромбоутворенням, а також парадоксальним звуженням судин на ацетилхолін або фізичне навантаження [1]. При цьому, як свідчать дані С. А. Plass і співавт.,

втрата ендотеліально-залежної вазомоторної функції спостерігається як при імплантації стентів з лікувальним покриттям, так і при використанні ангіографічних балонів з лікувальним покриттям [8].

Таким чином, на сьогоднішній день значний інтерес становить вивчення маркерів ЕД для оцінки безпосередніх і віддалених результатів у хворих, які зазнали ЧКВ.

Метою даної роботи було дослідження ролі ендотеліальної дисфункції у формуванні ускладнень при проведенні інтервенційних втручань.

Матеріали і методи дослідження. З усього масиву даних – 1680 пацієнтів з ІХС, що проходили обстеження і лікування на базі рентген-ангіографічного відділення Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова, – для аналізу нами було відібрано 156 хворих. Кількість пацієнтів, у яких були зафіксовані різноманітні ускладнення при проведенні інтервенційних процедур, склала 71, а послідовних хворих, у яких не було зафіксовано ускладнень, – 85 (контрольна група). Таким чином, в основу вибірки увійшли пацієнти з ІХС (104 чоловіки і 52 жінки) віком від 58 до 72 років (у середньому $66,96 \pm 1,81$ року) та середньою вагою $86,5 \pm 1,44$ (від 67 до 102 кг).

На момент госпіталізації всі хворі основної групи належали до III–IV ф.к. по NYHA: 95 пацієнтів (60,9%) мали III ф.к. по NYHA, 61 пацієнт (39,1%) – IV ф.к. по NYHA. За Канадською класифікацією стенокардії ці пацієнти розподілялися в такий спосіб: II ф.к. – 86 пацієнтів (55,1%), III ф.к. – 70 пацієнтів (44,9%).

Усі пацієнти були обстежені згідно з протоколом, прийнятим у НІССХ імені М. М. Амосова НАМН для даної категорії хворих.

Крім рутинної реєстрації показників клінічного стану пацієнтів, які використовуються у пацієнтів з ІХС, цільове обстеження включало визначення функціонального стану ендотелію. Ендотеліальну функцію оцінювали за рівнем нітратів у плазмі та еритроцитах (потенціометричний метод), вмістом L-аргініну (метод тонкошарової хроматографії) і кількістю десквамованих ендотеліоцитів у плазмі крові (за методом J. Hladovec). Показники ендотеліальної функції визначали в артеріальній крові, отриманій шляхом пункції стегнової артерії, безпосередньо перед інтервенційним втручанням.

Аналіз отриманих результатів проводився на персональному комп'ютері з використанням прикладних програм «Excel 2007» і «Statistica 6».

Результати досліджень та їх обговорення. Динаміка маркерів ендотеліальної дисфункції при проведенні балонної ангіопластики, стентування та ангіографії коронарних артерій представлена в табл. 1.

У ході проведеного дослідження ми не спостерігали статистично значущої відмінності між показниками NO_3^- в еритроцитах, NO_3^- в плазмі та рівня L-аргініну – як до проведення ангіографічних процедур, так і після їх закінчення ($p > 0,1$) (табл. 1). Проте після проведення

Таблиця 1

Маркери ендотеліальної дисфункції в ході проведення ангіопластики, стентування коронарних артерій та коронарної ангіографії

Показники		ЧТКА	Стенту-	КАГ
		(n=45)	вання КА	(n=50)
		M±m (ДІ)	M±m (ДІ)	M±m (ДІ)
NO_3^- – в еритроцитах (ммоль/л)	до	0,73±0,18 (0,53–0,91)	0,83±0,19 (0,64–1,02)	0,82±0,26 (0,56–1,08)
	після	0,68±0,19 (0,49–0,87)	0,67±0,15 (0,52–0,82)	0,71±0,13 (0,58–0,84)
NO_3^- – у плазмі (ммоль/л)	до	1,39±0,40 (0,98–1,79)	1,43±0,39 (1,02–1,83)	1,52±0,37 (1,12–1,91)
	після	1,26±0,42 (0,84–1,68)	1,30±0,27 (1,02–1,57)	1,41±0,28 (1,13–1,70)
L-аргінін (мкмоль/л)	до	1,57±0,43 (1,12–2,01)	1,56±0,41 (1,15–1,97)	1,52±0,37 (1,14–1,89)
	після	1,43±0,41 (1,02–1,83)	1,46±0,33 (1,12–1,79)	1,54±0,35 (1,19–1,88)
ДЕ (кл/мкл)	до	1,95±0,82 ¹ (1,12–2,77)	1,59±0,56 ² (1,03–2,15)	1,87±0,84 ^{1,2} (1,02–2,71)
	після	5,07±1,05 ¹ (4,02–6,12)	4,15±0,87 ² (3,28–5,01)	2,98±0,26 ^{1,2} (2,72–3,24)

Примітка: ЧТКА – черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика; КАГ – коронароангіографія; ДЕ – десквамовані ендотеліоцити; ^{1,2} – $p < 0,01$, ДІ – 95% довірчий інтервал

ангіографічного втручання були зафіксовані достовірні відмінності, які знаходилися в прямій залежності від виду рентген-ендоваскулярної процедури ($p < 0,01$) (табл. 1). При цьому визначалася значна позитивна кореляційна залежність між видом черезшкірного коронарного втручання і ступенем зміни рівня десквамованих ендотеліоцитів (ЧТКА/ стент. КА: $r = 0,8886$; $p = 0,000001$; ЧТКА/ КАГ: $r = 0,8848$; $p = 0,000001$).

Після виконання черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики показники ДЕ підвищилися на $61,54 \pm 4,21\%$, а після стентування КА – на $61,7 \pm 3,52\%$ (табл.1). При цьому рівень ДЕ після виконання коронарографії становив $2,98 \pm 0,26$, що було на $37,25 \pm 3,89\%$ вище вихідного рівня (табл. 1). Таким чином, найбільший підйом показників ДЕ був зафіксований після проведення ЧТКА, що на $18,15 \pm 2,47\%$ вище порівняно з аналогічними значеннями, які реєструвалися після стентування КА, і на $41,22 \pm 4,53\%$ – порівняно з відповідними показниками ДЕ після проведення коронарографії (табл. 1).

Дані факти свідчать про найбільше ушкодження ендотелію коронарних судин після проведення балонної ангіопластики. До того ж отримані нами дані дозволяють стверджувати, що показник рівня ДЕ є найбільш статистично значущим маркером декомпенсованої ендотеліальної дисфункції, що розвивається в ході коронарної ангіопластики і стентування.

При проведенні ЧТКА і стентування нами вивчалася динаміка маркерів ендотеліальної дисфункції залежно від клінічної форми ІХС (табл. 2). В результаті дослідження було визначено, що після проведення інтервенційних втручань у пацієнтів з різними формами ІХС не спостерігалось статистично достовірної різниці в динаміці рівня NO_3^- в еритроцитах ($p=0,2381$), NO_3^- в плазмі ($p=0,3472$) і показників L-аргініну ($p=0,2792$) (табл. 2).

При цьому було зафіксовано статистично значущу зміну як міжгрупового, так і внутрішньогрупового рівня ДЕ ($p<0,05$) (табл. 2). Так, після проведення інтервенційних процедур у пацієнтів зі стабільною стенокардією число ДЕ зросло на $49,55\pm 3,21\%$, а ті ж показники у пацієнтів із нестабільною стенокардією збільшувалися на $59,84\pm 5,17\%$ (табл. 2).

Таким чином, у ході проведення ангіографічних процедур спостерігалась маніфестація показників ендотеліальної дисфункції у вигляді збільшення рівня ДЕ, яка була більш виражена у пацієнтів із нестабільною формою стенокардії.

Показники маркерів ендотеліальної дисфункції, зафіксовані в ході проведення інтервенційних втручань у пацієнтів, що мали ускладнення, і в групі хворих, у яких не було ускладнень, наведено в табл. 3.

Таблиця 2

Маркери ендотеліальної дисфункції при проведенні інтервенційних втручань залежно від клінічної форми ІХС

Показники		Стабільна стенокардія (n=93)	Нестабільна стенокардія (n=63)
		M±m (ДІ)	M±m (ДІ)
NO_3^- в еритроцитах (ммоль/л)	до ІВ	1,08±0,17 ¹ (0,90–1,25)	0,72±0,09 ¹ (0,61–0,83)
	після ІВ	0,94±0,15 (0,79–1,09)	0,69±0,17 (0,52–0,86)
NO_3^- у плазмі (ммоль/л)	до ІВ	1,91±0,08 ¹ (1,82–1,98)	1,28±0,12 ¹ (1,12–1,41)
	після ІВ	1,73±0,11 (1,62–1,84)	1,23±0,40 (0,83–1,63)
L-аргінін (мкмоль/л)	до ІВ	1,89±0,12 ¹ (1,74–2,03)	1,32±0,07 ¹ (1,13–1,42)
	після ІВ	1,63±0,14 (1,49–1,77)	1,22±0,28 (0,94–1,50)
ДЕ (кл/мкл)	до ІВ	1,12±0,14 ^{1,2} (0,97–1,28)	1,98±0,17 ^{1,2} (1,79–2,16)
	після ІВ	2,22±0,19 ^{1,2} (2,03–2,41)	4,93±0,21 ^{1,2} (4,72–5,14)

Примітка: ІВ – інтервенційні втручання; ДЕ – десквамовані ендотеліоцити; ДІ – 95% довірчий інтервал; ¹ – $p<0,01$ при порівнянні міжгрупових показників; ² – $p<0,01$ при порівнянні відповідних показників в одній групі

Таблиця 3

Динаміка маркерів ендотеліальної дисфункції при проведенні інтервенційних втручань залежно від наявності ускладнень

Показники		З ускладненнями ІВ (n=71)	Без ускладнень ІВ (n=85)
		NO_3^- в еритроцитах (ммоль/л)	до ІВ
	після ІВ	0,64±0,11	0,72±0,10
NO_3^- у плазмі (ммоль/л)	до ІВ	1,22±0,23	1,37±0,31
	після ІВ	0,87±0,29	1,02±0,13
L-аргінін (мкмоль/л)	до ІВ	1,67±0,34	1,48±0,25
	після ІВ	1,35±0,19	1,39±0,14
ДЕ (кл/мкл)	до ІВ	1,57±0,48 ¹	1,43±0,39 ¹
	після ІВ	5,13±0,22 ^{1,2}	2,15±0,27 ^{1,2}

Примітка: ІВ – інтервенційні втручання; ДЕ – десквамовані ендотеліоцити; ¹ – $p<0,01$ при порівнянні відповідних показників в одній групі; ² – $p<0,01$ при порівнянні міжгрупових показників

Як видно з табл. 3, в ході проведення інтервенційних процедур не спостерігалось статистично достовірної різниці в показниках NO_3^- в еритроцитах, рівнів NO_3^- в плазмі і L-аргініну у пацієнтів, що мали ускладнення, і в групі хворих, у яких не було ускладнень ($p>0,1$). При цьому число десквамованих ендотеліоцитів у групі пацієнтів, у яких були зафіксовані ускладнення, було на $69,4\pm 8,7\%$ вищим після завершення ангіографічного втручання порівняно з вихідним рівнем (табл. 3).

І хоча в групі обстежених хворих, у яких були відсутні ускладнення, пов'язані з проведенням інтервенційних процедур, даний показник підвищувався на $33,5\pm 7,1\%$, проте порівняно з групою пацієнтів, що мали ускладнення, він був на $35,9\pm 2,4\%$ меншим (табл. 3).

Висновки

1. В ході роботи була виявлена сильна позитивна кореляційна залежність між видом черезшкірного коронарного втручання і ступенем зміни рівня десквамованих ендотеліоцитів, яка була найбільшою при проведенні ЧТКА.
2. Отримані нами дані дозволяють стверджувати, що показник рівня ДЕ є найбільш статистично значущим маркером декомпенсованої ендотеліальної дисфункції, що розвивається в ході коронарної ангіопластики і стентування.
3. Маніфестація показників ендотеліальної дисфункції у вигляді збільшення рівня ДЕ була більш вираженою у пацієнтів із нестабільною формою стенокардії.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення маніфестації маркерів ендотеліальної дисфункції при різних ускладненнях, що виникають після проведення коронарних ендovasкулярних процедур.

Література

1. Endothelium-dependent vasomotor dysfunction in pig coronary arteries with Paclitaxel-eluting stents is associated with inflammation and oxidative stress / L.K. Pendyala, J. Li, T. Shinke, [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2009. – Vol. 2, № 3. – P. 253–262.
2. Endothelial dysfunction following drug-eluting stent implantation: a systematic review of the literature / Y. Minami, H. Kaneda, M. Inoue, [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 165, № 2. – P. 222–228.
3. Hamasaki S. Effect of coronary endothelial function on outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention / S. Hamasaki, C. Tei // J. Cardiol. – 2011. – Vol. 57, № 3. – P. 231–238.
4. Outcomes of percutaneous coronary intervention in intermediate coronary artery disease: fractional flow reserve-guided versus intravascular ultrasound-guided / C. W. Nam, H. J. Yoon, Y. K. Cho, [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2010. – Vol. 3, № 8. – P. 812–817.
5. Outcomes with various drug-eluting or bare metal stents in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: a mixed treatment comparison analysis of trial level data from 34 068 patient-years of follow-up from randomized trials // S. Bangalore, N. Amoroso, M. Fusaro, [et al.] // Circ. Cardiovasc. Interv. – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 378–390.
6. The effects of stenting on shear stress: relevance to endothelial injury and repair / K. Van der Heiden, F. J. Gijssen, A. Narracott, [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2013. – Vol. 99, № 2. – P. 269–275.
7. The long-term effect of coronary stenting on epicardial and microvascular endothelial function / S.H. Lim, A. J. Flammer, M. H. Yoon [et al.] // Circ. Cardiovasc. Interv. – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 523–529.
8. Time course of endothelium-dependent and -independent coronary vasomotor response to coronary balloons and stents. Comparison of plain and drug-eluting balloons and stents / C. A. Plass, I. Sabdyusheva-Litschauer, A. Bernhart, [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2012. – Vol. 5, № 7. – P. 741–751.
9. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions / G. N. Levine, E. R. Bates, J. C. Blankenship, [et al.] // Catheter. Cardiovasc. Interv. – 2012. – Vol. 79, № 3. – P. 453–495.

Роль эндотелиальной дисфункции в формировании осложнений при проведении интервенционных вмешательств

Аксенов Е.В., Головенко В.Б.

Работа посвящена исследованию роли эндотелиальной дисфункции в формировании осложнений при проведении интервенционных вмешательств.

Из всего массива данных (1 680 пациентов с ишемической болезнью сердца) были отобраны 156 больных – 71 пациент с различными осложнениями при проведении диагностических и лечебных интервенционных коронарных процедур и 85 последовательных больных, у которых не было зафиксировано осложнений. Возраст обследованных – 104 мужчин и 52 женщины – составил $66,96 \pm 1,81$ года.

Кроме рутинной регистрации показателей клинического состояния пациентов, целевое обследование включало определение функционального состояния эндотелия (уровень нитратов в плазме и эритроцитах, содержание L-аргинина, количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в плазме крови).

В ходе работы была выявлена сильная положительная корреляционная зависимость между видом чрескожного коронарного вмешательства и степенью изменения уровня ДЭ, которая была наиболее выраженной при проведении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

Манифестация показателей эндотелиальной дисфункции в виде увеличения уровня ДЭ была более выражена у пациентов с нестабильной формой стенокардии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, осложнения интервенционных процедур, дисфункция эндотелия.

The role of endothelial dysfunction in the formation of complications during interventional procedures

Aksenov E.V., Golovenko V.B.

The work deals with the role of endothelial dysfunction in the formation of complications during interventional procedures.

From the entire data (1680 patients with coronary heart disease), were selected 156 patients – 71 patients with different complications during diagnostic and therapeutic interventional coronary procedures and 85 consecutive patients who had no registered complications. Age of surveyed was $66,96 \pm 1,81$ years. Among them – 104 men and 52 women.

In addition to routine clinical indicators of registration of patients, the target examination included determination of endothelial function (nitrate levels in plasma and red blood cells, the L-arginine, the number of desquamated endothelial (DE) in the blood plasma).

During the work has identified a strong positive correlation between the type of percutaneous coronary intervention and the degree of change in the level of DE, which was most expressed during percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Manifestation of indicators of endothelial dysfunction in the form of increased levels of ED was more pronounced in patients with unstable angina form.

Key words: coronary heart disease, interventional procedures complication, endothelial dysfunction.