

УДК 616.3 004.6:616.379 008.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

**Кенжаев М.Л., Ганиев У.Ш., Холов Г.А.**

*Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Узбекистан,  
e-mail: gavhar72@inbox.ru*

В настоящее исследование было включено 120 больных острым коронарным синдромом (ОКС) госпитализированных в кардиореанимационное отделение РНЦЭМП. Больные были разделены на 2 группы, 1 – группу составили больные ОКС с подъемом сегмента ST (80), 2 – группу составили больные ОКС без подъема сегмента ST. В ходе исследования было выявлено, что в отличие ОКС с подъемом сегмента ST, у больных ОКС без подъема сегмента ST отмечается более выраженное нарушение функции эндотелия.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, острый коронарный синдром, оксид азота, эндотелин-1

## PATHOGENETIC MECHANISM OF ENDOTHELIAL DISFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME DEPENDING ON ITS TYPE

**Kenjaev M.L., Ganiev U.S., Holov G.A.**

*Republican research center of emergency medicine (RRC EM), Uzbekistan,  
e-mail: gavhar72@inbox.ru*

In this investigation the cases of 120 ACS patients were studied. All of the patients were hospitalized at RRC EM in ICCU. All patients underwent the standard ACS treatment. All patients were divided in 2 groups: 1 – group were included 80 patients with ACS with ST elevation, and the 2 – group were included 40 patients with ACS without ST segment elevation. During the study we observed that is that the patients with ACS with ST elevation more deep ED than the patients who had non ST elevation ACS.

**Keywords:** acute Coronary Syndrome, nitric oxide, endothelial dysfunction, endothelin-1

Проблема ишемической болезни сердца (ИБС) остается приоритетной среди сердечно-сосудистых заболеваний. Не менее актуальными являются вопросы, касающиеся диагностики и лечения острого коронарного синдрома (ОКС) и его осложнений. В настоящее время происходит критический пересмотр многих представлений о причинах, механизмах развития и лечении как ИБС в целом, так и ОКС в частности [1]. Серьезное внимание при изучении патогенеза ОКС уделяется дисфункции эндотелия, как наиболее ранней фазы повреждения сосудистой стенки [2, 3, 8]. Каждая из функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки (АСБ), напрямую или косвенно связана с прогрессированием ИБС и ее осложнений [4, 5, 9]. Именно поэтому объединяющей стала концепция об эндотелии как мишени для профилактики и лечения ОКС [7]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов (оксида азота (NO), простаглицлина, тканевого активатора плазминогена, С-типа натрийуретического пептида и пр.), с одной стороны, и ва-

зоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелина, тромбосана А<sub>2</sub>, ингибитора тканевого активатора плазминогена), с другой [6, 11]. Кроме этих показателей в качестве потенциальных маркеров ЭД рассматривается несколько субстанций, продукция которых может опосредованно отражать функцию эндотелия. Речь идет о таких показателях, как провоспалительные цитокины: интерлейкины (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8), фактор некроза опухоли-а (ФНО-а), фактор Виллебранда, селектины, С-реактивный белок (СРБ) и пр. [8, 10]. К настоящему времени остается неоднозначной роль вышеуказанных факторов в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ОКС, особенно подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) [13, 14]. Отсутствует однозначное мнение и в отношении сроков определения лабораторных показателей. После проведения ЧКВ развиваются осложнения, ограничивающие клиническую эффективность процедуры. В частности, особенно остро стоит вопрос прогнозирования и предупреждения тромбоза стентов и рестеноза коронарной артерии (КА) у больных ОКС [12]. Кроме того, актуальность настоящей работы обусловлена еще и тем, что она ориентирована на пациен-

тов с разными клиническими вариантами ОКС, относящихся к группе как высокого, так и среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, на сегодняшний день представляет значительный интерес изучение маркеров эндотелиальной дисфункции и неспецифического воспаления для оценки прогнозирования отдаленных исходов у больных ОКС.

### Цель исследования

Изучить ведущий патогенетический механизм эндотелиальной дисфункции (ЭД) в зависимости от вариантов ОКС.

### Материалы и методы исследования

В исследование включено 80 больных (69 мужчин и 11 женщин) ОКС с элевацией сегмента ST и 40 пациентов (29 мужчин и 11 женщин) ОКС без подъема сегмента ST, поступивших в кардиореанимационное отделение РНЦЭМП. Все пациенты были госпитализированы не позднее 12 часов от начала развития болевого синдрома, среднее время ( $M \pm s$ ) от начала заболевания до диагностической КАГ составило  $5,01 \pm 2,45$  часа (от 50 минут до 11 часов). Средний возраст ( $M \pm s$ ) для больных ОКС с элевацией ST соответствовал  $56,7 \pm 8,7$  лет (от 34 до 73 лет), для больных ОКС без элевации ST –  $58,8 \pm 7,0$  лет (от 38 до 75 лет). Среди обследованных пациентов преобладали мужчины: 85% – при ОКС с элевацией ST и 72,5% – для ОКС без элевации ST. Всем пациентам проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Критериями исключения являлись – кардиогенный шок, фоновая патология в виде сахарного диабета, уровень креатинина крови более 200 мкмоль/л, признаки острой и хронической печеночной недостаточности, ОКС, развившийся на фоне инфекционного поражения органов дыхания (пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения), признаки активной инфекции почек и мочевыводящих путей, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, концентрация С-реактивного белка крови более 10. Диагноз ОКС устанавливался на основе субъективных данных и электрокардиографического исследования (ЭКГ). В крови определяли уровень стабильных NO-метаболитов: нитритов ( $NO_2^-$ ) и нитратов ( $NO_3^-$ ) для непрямого определения уровня NO. Концентрацию метаболитов NO оценивали количественным методом твердофазного ИФА, набором Total NO/Nitrite/Nitrate Assay, (ELISA, США) [11]. Измерение содержания молекул NO проводили на иммуноферментном планшете. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

Лабораторные показатели эндотелиальной функции у больных на первые сутки от развития симптомов ОКС представлены в таблице. Так как в исследуемых группах пациентов распределение данных было неправильным, в качестве критерия

оценки выборки использовались медиана, 25% и 75% процентиля. Достоверность различий показателей в исследуемых группах рассчитывалась с помощью непараметрического критерия и-тест-Манна-Уитни. Из данных, приведенных в таблице, следует отметить достоверно ( $p = 0,041$ ) более мощный синтез эндотелина-1, обладающего вазоконстрикторным эффектом в группе пациентов ОКС без подъема сегмента ST, по сравнению с первой группой пациентов, где концентрация эндотелина-1 была ниже. Указанное достоверное различие уровня эндотелина-1 в группах больных ОКС может свидетельствовать о разной силе вазотонического ответа.

### Заключение

Поскольку в группе больных ОКС без подъема сегмента ST концентрация этого маркера была выше, следовательно, можно предполагать более выраженный спазм КА у этих больных. Период полужизни эндотелина-1 составляет 10–20 минут, однако этот маркер причастен к ряду патологических процессов: ИМ, нарушению ритма сердца, легочной и системной гипертонии, атеросклерозу [15]. Эффекты эндотелинов определяются и свойствами рецепторов, с которыми эндотелины соединяются. Связываясь с эндотелин-А-рецепторами, они тормозят синтез NO в сосудах и вызывают их сужение; присоединившись к рецепторам B-1, вызывают расширение сосудов (тормозится образование циклического аденозинмонофосфата и повышается синтез NO). Имеет значение и концентрация эндотелинов: в физиологических условиях эндотелины тоже образуются, но в небольшом количестве. Реагируя с B-1-рецепторами, они расширяют сосуды. Однако поврежденный эндотелий синтезирует большое количество эндотелинов, вызывающих вазоконстрикцию, что, по видимому, могло развиваться у больных ОКС без подъема ST [16]. Между исследуемыми группами не было получено достоверных различий в отношении концентрации стабильных метаболитов NO (нитрита ( $NO_2^-$ ) и нитрата ( $NO_3^-$ )). Причём концентрация суммарных стабильных метаболитов NO в обеих исследуемых группах в первые сутки от начала симптомов ОКС была ниже референтных значений, что может свидетельствовать о сниженном синтезе NO эндотелиальными клетками в первые сутки от момента развития симптомов ОКС. В то же время следует принимать во внимание, что NO вырабатывается не только эндотелиоцитами, но и клетками других органов [17].

Лабораторные показатели эндотелиальной функции у больных ОКС на первые сутки от развития симптомов

Показатели	Группы пациентов		P
	С подъемом сегмента ST n = 80 (1)	Без подъема сегмента ST n = 40 (2)	
	25% < Медиана < 75%	25% < Медиана < 75%	
Эндотелии-1, фМоль/мл	0,1 < 0,4 < 1,1	0,5 < 0,7 < 1,4	0,041
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	5,9 < 7,0 < 8,2	6,5 < 7,3 < 8,6	0,338
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	13,0 < 17,7 < 25,8	13,2 < 18,4 < 20,4	0,827
NO <sub>2</sub> + NO <sub>3</sub> мкмоль/л	19,8 < 25,4 < 32,6	20,7 < 25,5 < 31,3	0,879
sP-селектин, нг/мл	57,5 < 108,0 < 166,4	19,8 < 85,0 < 133,4	0,232

Пр и м е ч а н и е . NO<sub>2</sub> – нитрит, NO<sub>3</sub> – нитрат – стабильные метаболиты оксида азота.

**Выводы**

Отмечается повышение концентрации стабильных метаболитов оксида азота (NO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub>) у больных острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST, в отличии от больных ОКС с элевацией сегмента ST. На основании этих данных можно сделать вывод что в развитии неблагоприятных коронарных событий у больных ОКС без элевации сегмента ST в большей степени участвует вазоконстрикторный механизм (эндотелии-1), в то время как у больных ОКС с элевацией сегмента ST данные изменения не столь выражены.

**Список литературы**

1. Белоусов Д.Ю. Потребность и потребление анти-тромбоцитарных препаратов у постинфарктных больных в РФ / Д.Ю. Белоусов, О.И. Медников // *Качеств, клин, практика.* – 2003. – № 1. – С. 60–70.
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // *Междунар. мед. журн.* – 2001. – № 3. – С. 13–18.
3. Васькина Е.А. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при артериальной гипертензии / Е.А. Васькина, А.А. Демин. – Новосибирск, 2003. – 92 с.
4. Волков В.И. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула адгезии-1 при ишемической болезни сердца / В.И. Волков, С.А. Серик // *Кардиология.* – 2002. – № 9. – С. 12–16.
5. Воскобой В.И. Влияние антиагрегантов на концентрацию цитокинов плазмы крови у больных острым коронарным синдромом / В.И. Воскобой, А.П. Ребров // *Клин. медицина.* – 2003. – № 6. – С. 23–28.
6. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. Estimating the risk of 6-month post discharge death in an international registry / K.A. Eagle, M.J. Lim, O.H. Dabbous et al. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. -P.2727-2733.
7. Abdelmeguid A.E. The myth of the myocardial ‘infarctlet’ during percutaneous coronary revascularization

procedures / A.E. Abdelmeguid, E.J. Topol // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 3369–3375.

8. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) – executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) / S.C. Smith, J.T. Dove, A.K. Jacobs et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 2215–2239.

9. Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month in-stent restenosis / M. Schillinger, M. Exner, W. Mlekusch et al. // *Radiology.* – 2003. – Vol. 227. – P. 516–521.

10. ADMA: a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia / R.H. Boger, S.M. Bode-Boger, A. Szuba et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 1842–1847.

11. Akira S. Interleukin-6 in biology and medicine / S. Akira, T. Taga, T. Kishimoto // *Adv. Immunol.* – 1993. – Vol. 54. – P. 1–78.

12. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) study / G.B. J. Mancini, G.C. Henry, C. Macaya et al. // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94, № 3. – P. 258–265.

13. Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF- $\beta$ 1 and endothelin-1 from fibroblasts / M.O. Gray, C.S. Long, J.E. Kalinyak et al. // *Cardiovasc Res.* – 1998. – Vol. 40. – P. 352–363.

14. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells / K.K. Griendling, C.A. Minieri, J.D. Ollerenshaw, R.W. Alexander // *Circ. Res.* – 1994. – Vol. 74. – P. 1141–1148.

15. Application of the New York State PTCA mortality model in patients undergoing stent implantation / D.R. J. Holmes, P.B. Berger, K.N. Garratt et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 517–522.

16. Arterial remodeling after coronary angioplasty: A serial intravascular ultrasound study / G.S. Mintz, J.J. Popma, A.D. Pichard et al. // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 35–43.

17. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale / U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 136. – P. 157–160.