

УДК 616-005.1-08:616-005.616.151.5-07:616.12:616-0054

## МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ РЕТРОМБОЗОВ КОРОНАРНЫХ СТЕНТОВ

**Акимцева Е.А., Котовщикова Е.Ф.**

*ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»,  
Барнаул, e-mail: Akimceva@yandex.ru*

В настоящем исследовании оценивалась роль эндотелиальной дисфункции при ретромбозах стентов, путем сравнения экспрессии растворимых молекул межклеточной адгезии (ICAM, VCAM, P/E- селектин) у пациентов с различными формами ИБС после коронарного стентирования с последующим ретромбозом стента и без такового. В исследовании определялись уровни циркулирующих молекул межклеточной адгезии у 70 пациентов с различными формами ИБС после коронарного стентирования с ретромбозом и без. В первую группу вошли 35 пациентов с ретромбозом стента после эндоваскулярного лечения, во вторую 38 пациентов с инфарктом миокарда, последующим коронарным стентированием без осложнения в виде тромбоза стента (период наблюдения в течение 1 года). Группу сравнения составили 35 условно здоровых людей. Установлено, что уровни молекул межклеточной адгезии (VCAM, ICAM, P-селектин) достоверно выше, чем в группе без ретромбоза стента. В отношении концентрации E- селектина различия между группами не были достоверны. Больные с ИБС, ретромбозом после стентирования имеют более высокий уровень молекул межклеточной адгезии ICAM, VCAM, P- селектин, что отражает наличие воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции. Дальнейшее изучение маркеров эндотелиальной дисфункции делает возможным разработку прогностической концепции для диагностики осложнений после эндоваскулярного лечения ИБС.

**Ключевые слова:** стентирование, ретромбоз, эндотелиальная дисфункция, воспаление, молекулы межклеточной адгезии (VCAM, ICAM, P-селектин, E- селектин)

## MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS DEVELOPMENT PREDICTOR CORONARY STENT RETHROMBOSIS

**Akimtseva E.A., Kotovschikova E.F.**

*GBOU VPO «Altay State Medical University», Barnaul, e-mail: Akimceva@yandex.ru*

In this study, we defined a role of endothelial dysfunction at stent rethrombosis, by comparison of an expression of soluble molecules of intercellular adhesion (ICAM, VCAM, P/E- selektine) in patients with different forms of IHD after stent implantation with or without the stent rethrombosis. This study investigated levels of circulating intercellular adhesion molecules were in 70 patients with different forms of IHD with or without the stent rethrombosis after stent implantation. In the first group 35 patients with stent thrombosis have been carried. In the second group 38 patients with heart attack of a myocardium without complication in a kind of stent thrombosis have been carried (the period of supervision have made within 1 year). Comparison group has made 35 conditionally healthy people. Patients with IHD stent thrombosis have a higher level of molecules of intercellular adhesion ICAM, VCAM, P – selektine that reflects presence of inflammatory process and endothelial dysfunctions. The further studying of markers endothelial dysfunction does possible working out of the prognostic concept for diagnostics of complications after endovascular treatments IHD.

**Keywords:** rethrombosis, stenting, endothelial dysfunction, inflammation, VCAM, ICAM, P-selektine, E-selektine

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – один из основных патогенетических факторов атеросклероза при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе ИБС. ЭД и образующие эндотелием нейрогормональные вещества (факторы роста, цитокины, молекулы межклеточной адгезии) опосредуют атеросклеротический процесс [11, 10]. Путем активации клеток эндотелия и индукции экспрессии молекул адгезии поддерживается местное воспаление в атеросклеротической бляшке провоспалительными цитокинами, что играет существенную роль в развитии атеротромботических осложнений [1]. Измененный эндотелий активно привлекает лейкоциты опосредовано путем экспрессии молекул межклеточной адгезии (VCAM, ICAM) [4]. Таким образом, воспаление стенки сосуда – основной фактор в развитии атеросклероза, неустойчивости атеромы и ее разрушении, сопровожда-

емый местным тромбозом, который лежит в основе острого коронарного синдрома.

Факторы риска ИБС вызывают эндотелиальную дисфункцию, повреждение клетки, воспаление, и посредством активации тканевого фактора приводят к активации свертывающего каскада [5, 9]. Роль воспаления, эндотелиальной дисфункции в тромбозе велика, но не всегда в присутствии сердечно-сосудистых факторов риска имеет место ответ в виде атеротромбоза. Предполагается участие и других факторов, например, генетических.

В последнее время отмечается отчетливая тенденция в предпочтении хирургических методов лечения (эндоваскулярное лечение) тяжелых форм ИБС. Альтернативой в настоящее время является чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика и интракоронарное протезирование с использованием внутрисосудистых стен-

тов. Эндovasкулярные методы лечения ИБС кроме ряда преимуществ (более короткий срок госпитализации, быстрое восстановление активности пациента, улучшение качества жизни) имеют также и ряд существенных ограничений и среди них отдаленные клинические результаты (рестеноз, ретромбоз стента). Таким образом, изучение проблемы ретромбозов и рестенозов после эндovasкулярного лечения приобретают особую актуальность.

Коронарное стентирование само по себе продуцирует длительное интенсивное воспаление с привлечением лейкоцитов. В воспаление вовлечены также и неопролиферативные процессы, процессы рестеноза и ретромбоза. Таким образом, очевидна связь между эндотелиальной дисфункцией, воспалением и осложнениями эндovasкулярного лечения. Как результат хронического воспаления, различные маркеры, такие как С-реактивный белок, цитокины (ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО), молекулы межклеточной адгезии: ICAM, E-селектин и другие, связанные со свертывающей системой, повышаются в плазме и возможно являются предикторами дальнейших кардиоваскулярных событий, что лежит в основе настоящего исследования. В литературе подобные исследования проводились только в отношении С-реактивного белка (СРБ), результаты которых подтвердили, что СРБ, как важнейший маркер воспаления, является важным предиктором осложнений после процедуры коронарного стентирования у больных ИБС [2].

В отношении молекул межклеточной адгезии подобных исследований не проводилось. Известно, что роль молекул межклеточной адгезии велика в атерогенезе, процессах воспаления в сосудистой стенке, в неопролиферативных процессах (VCAM-1 способствует адгезии мезенхимальных стволовых клеток в область поврежденного сосуда эндотелия после инфаркта миокарда) [6, 8, 3]. Кроме этого, важную роль молекулы межклеточной адгезии играют также и в гемостазе (например, P-селектин участвует в активации тромбоцитов [7]).

Персистирующая эндотелиальная вазомоторная дисфункция, вне зависимости от осуществляемой терапии и факторов риска атеросклероза, является предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС после эндovasкулярного лечения. Однако подобных данных в литературе недостаточно, что обуславливает необходимость проведения научного поиска в области комплексного анализа причин ретромбозов коронарных артерий после эндovasкулярного лечения, в частности, эндотелиальной дисфункции.

**Цель работы:** определить роль эндотелиальной дисфункции при ретромбозе стентов путем сравнения экспрессии растворимых молекул межклеточной адгезии ICAM, VCAM, P-селектин, E-селектин как маркеров эндотелиоза у пациентов с различными формами ИБС после эндovasкулярного лечения с ретромбозом и без такового.

#### Материалы и методы исследования

На базе Алтайского краевого кардиологического диспансера, в отделении острого инфаркта миокарда было обследовано 70 пациентов с ИБС. С учетом цели и задач исследования больные были разбиты на 3 группы. В первую группу вошли 35 пациентов мужского и женского пола (средний возраст  $49,74 \pm 1,67$  лет) с ретромбозами стентов, из них 25 пациентов с повторным инфарктом миокарда, 10 – с ИБС: нестабильной стенокардией. Вторую группу составили 38 больных с ОИМ без осложнения в виде ретромбоза (период наблюдения в течение года; средний возраст –  $48,23 \pm 1,53$  лет). Группу сравнения составили 35 (средний возраст –  $49,42 \pm 1,96$  лет) условно здоровых людей без клинико-лабораторных и инструментальных признаков болезни сердца. Группы были рандомизированы и сопоставимы по возрасту, полу, социальному статусу. Диагноз был подтвержден лабораторно-инструментальными методами: ЭКГ, повышением уровня МВ-КФК, тропонина Т, коронарографией. Критериями исключения из исследования были инфекционные заболевания, злокачественные новообразования. Все пациенты проходили стационарное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, оценку факторов риска, электрокардиографию в 12 общепринятых отведениях (в том числе суточное мониторирование электрокардиограммы), определение активности кардиоспецифических ферментов, коронарографию. Всем больным выполнялись общеклинические, биохимические анализы крови, включая анализ липидного состава крови. Всеми больными было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Кровь получали на 5-7 день от начала болевого приступа. Маркеры эндотелиоза определяли иммуноферментным методом с помощью реагентов фирмы Bender Med System GmbH (Austria, Europe) на анализаторе EL 800 фирмы Bio Tec. Для статистической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних и стандартных ошибок. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни для непараметрического анализа. Все статистические расчеты выполнены с помощью пакета программ Statistica 6.1.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что средняя концентрация молекулы адгезии VCAM у пациентов с ретромбозом после стентирования составляет  $980,4 \pm 128,4$  нг/мл, во 2 группе, пациентов с ОИМ без ретромбоза средняя концентрация составила  $565,24 \pm 46,26$  нг/мл, в группе сравнения –  $550,06 \pm 25,86$  нг/мл, т.о. показатели VCAM оказались практи-

чески одинаковыми во 2-й и 3-й группе, с достоверностью  $p=0,0057$  статистически значимы различия между 1-й и 2-й группой и с достоверностью  $p=0,00067$  – между 1-й и 3-й соответственно. Средние концентрации Р-селектина составили для 1-й группы –  $251,32 \pm 12,68$  нг/мл, для 2-й группы –  $299,67 \pm 11,78$  нг/мл, а также для группы сравнения –  $299,67 \pm 11,78$ . Т.о., статистически значимыми оказались различия между 1-й и 2-й группой ( $p=0,004$ ), 1-й и 3-й ( $p=0,0001$ ), а также 2-й и группой сравнения ( $p=0,0001$ ). Средние концентрации молекулы ICAM у пациентов с ретромбозом –  $438,23 \pm 27,65$  нг/мл, у пациентов с ОИМ –  $548,02 \pm 35,48$  нг/мл, в группе сравнения –  $319,74 \pm 15,77$  нг/мл, с достоверностью  $p=0,0001$  различия статистически значимы между 1-й и 3-й группой, с  $p=0,0001$  между 2-й и группой сравнения. Средние уровни Е-селектина были практически одинаковыми во всех 3-й группах:  $59,39 \pm 4,37$ ,  $69,87 \pm 6,37$ ,  $49,47 \pm 2,98$  нг/мл в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно различия недостоверны.

Патогенетическая роль хронического системного воспалительного процесса в развитии атеросклероза подтверждается высокой прогностической значимостью содержания в крови пациентов маркеров воспаления. Процесс воспаления тесно связан с дисфункцией эндотелия, нестабильностью атеросклеротической бляшки, изменениями в системе гемостаза, т.о. маркеры воспаления могут использоваться как предикторы развития коронарных осложнений при проведении интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца.

### Выводы

Больные с ИБС, ретромбозом после стентирования имеют более высокий уровень молекул межклеточной адгезии ICAM, VCAM, Р-селектин, что отражает наличие воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции.

Дальнейшее изучение маркеров эндотелиальной дисфункции делает возможным разработку прогностической концепции для диагностики осложнений после эндоваскулярного лечения ИБС.

### Список литературы

1. Оганов Р.Г. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №5. – С. 15–19.
2. Alison P. McGuigan and Michael V. Sefton: The influence of biomaterials on endothelial cell thrombogenicity *Biomaterials*. – 2007 June. – №28(16) – P. 2547–2571.
3. Bernhard M., Johannes M., Lercher A. Mouse model of myocardial remodelling after ischemia: role of intercellular

adhesion molecule-1 // *Cardiovascular Research*. – 2001. – №49: 2. – P. 399–407.

4. Cybulsky M.I. and Gimbrone M.A. Jr: Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis *Science*. – 1991. – №251. – P. 788–791.

5. Jackson S.P., Nesbitt W.S., Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation // *J Thromb Haemost*. – 2003. – №1. – P. 1602–12.

6. Huo Y., Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis // *Acta Physiol Scand*. – 2001. – №173: 1. – P. 35–43.

7. Levi M., de Jonge E., van der Poll T. and ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation // *Thromb haemost*. – 1999. – №82. – P. 695–705.

8. Libby P. Changing concepts of atherogenesis // *J Intern Med*. – 2000. – №247. – P. 3–349358.

9. Moreno P.R., Bernardi V.H. and Lopez-Cuellar J. et al.: Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes *Circulation*. – 1996. – №94. – P. 3090–3097.

10. Rader D.L. Inflammatory marker of coronary risk // *N Engl J Med*. – 2000. – №343. – P. 1179–82.

11. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N Engl J Med*. – 1999. – №340. – P. 115–26.

### References

1. Oganov R.G. Immunovospalitelnye reakcii pri ostrom koronarnom sindrome // *Racionalnaja farmakoterapija v kardiologii*. 2007. no. 5. pp. 15–19.

2. Alison P. McGuigan and Michael V. Sefton: The influence of biomaterials on endothelial cell thrombogenicity *Biomaterials*. 2007 June; 28(16): 2547–2571.

3. Bernhard M., Johannes M., Lercher A. Mouse model of myocardial remodelling after ischemia: role of intercellular adhesion molecule-1. *Cardiovascular Research* 2001 49: 2. 399–407.

4. Cybulsky M.I. and Gimbrone M.A. Jr: Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis *Science* 1991, 251:788–791.

5. Jackson S.P., Nesbitt W.S., Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 1602–12.

6. Huo Y., Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand* 2001; 173: 1: 35–43.

7. Levi M., de Jonge E., van der Poll T. and ten Cate H: Disseminated intravascular coagulation *Thromb haemost* 1999, 82:695–705.

8. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000; 247: 3:349358.

9. Moreno P.R., Bernardi V.H. and Lopez-Cuellar J et al.: Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes *Circulation* 1996, 94:3090–3097.

10. Rader D.L. Inflammatory marker of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343:1179–82.

11. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–26.

### Рецензенты:

Буевич Е.И., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России, г. Барнаул;

Белых В.И., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 24.08.2012.