

Шукин Ю.В.,
Медведева Е.А.

КОРРЕКЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРИ СОСУДИСТЫХ РЕКОНСТРУКЦИЯХ

Резюме. Цель исследования - оптимизировать периоперационное ведение пациентов с атеросклерозом при выполнении сосудистых реконструкций путём оценки и коррекции биомаркеров окислительного стресса и воспаления.

В исследование включено 130 пациентов атеросклерозом, которым планировалось выполнение реконструктивных сосудистых операций на аорто-подвздошном сегменте. Обследуемые были рандомизированы на две группы: 1 - 64 пациента, получавших стандартную терапию, в том числе аторвастатин в дозе 10 мг в сутки, 2 - 66 больных, получавших дополнительно аторвастатин в высокой дозе - 60 мг в сутки в течение 12 дней перед оперативным лечением. В плазме крови определяли содержание окисленных ЛПНП, SH-групп, vч-СРБ, интерлейкина-6. Наблюдение и оценка полного спектра показателей осуществлялись исходно, после лечения, на 1-е, 5-е и 15-е сутки после оперативного вмешательства. Продемонстрирован дозозависимый эффект аторвастатина как в купировании процессов периоперационного окислительного стресса и воспаления, так и в профилактике кардиальных осложнений у пациентов с атеросклерозом.

Введение. В последние годы в кардиологии и других областях клинической медицины широкое изучение получила концепция исследования у пациентов профиля патогенетически значимых биомаркеров.

Особенно это касается изучения аспектов атерогенеза: биохимических, молекулярно-генетических, позволяющих разрабатывать эффективные стратегии профилактики и лечения [1].

В современных исследованиях большое внимание уделяется свободнорадикальной концепции атеросклероза. Одним из ключевых молекулярных участников которого являются окисленные липопротеины низкой плотности (ок-ЛПНП). Они содержат различное количество гидроперекисей жирных кислот и белков, продуктов их распада, которые способны инициировать циклы окислительной трансформации структурных компонентов сосудистой стенки [2]. Также эти молекулы усиливают адгезию нейтрофилов, что вызывает повреждение эндотелия. Мало изученной остаётся их роль в прогрессировании атеросклероза, а также возможности эффективной коррекции данных нарушений.

В свою очередь воспаление в сосудистой стенке также детально рассматривается в различных

аспектах: роль С-реактивного белка в модификации ЛПНП, экспрессии молекул адгезии, связывании эндотоксиновых комплексов; значение Т-клеточного иммунного ответа и цитокинового каскада в инициации и развитии атерогенеза. Отдельной проблемой представляется оценка взаимосвязей указанных процессов, создание единой патогенетической сети, понимание которой выявит новые точки приложения для лекарственной терапии.

Сегодня активно развиваются и хирургические методы лечения, которые являются необходимыми для помощи пациентам с атеросклерозом. Высокая частота кардиальных осложнений, необходимость патогенетически обоснованной профилактики их развития стали предпосылкой для анализа процессов окислительного стресса и воспаления в реконструктивной сосудистой хирургии.

Цель: оптимизировать периоперационное ведение пациентов с атеросклерозом при выполнении сосудистых реконструкций путём оценки и коррекции биомаркеров окислительного стресса и воспаления.

Дизайн и методы исследования.

В исследование было включено 130 пациентов

с хронической критической ишемией нижних конечностей, которым планировалось выполнение реконструктивных сосудистых операций на аортоподвздошном сегменте (аортобедренное шунтирование (протезирование) - АБШ (П). При включении в исследование пациенты давали добровольное информированное согласие. Обследуемые были рандомизированы на две группы. В 1 группу было включено 64 пациента, получавших стандартную терапию (-блокаторы, иАПФ, антиагреганты и нитраты по показаниям), в том числе аторвастатин в дозе 10 мг в сутки, во 2 группу - 66 больных, получавших наряду со стандартной терапией аторвастатин в высокой дозе - 60 мг в сутки в течение 12 дней перед оперативным лечением. Контрольную группу составили 36 человек без клинико-инструментальных признаков атеросклероза.

Всем пациентам выполнялись общеклинические исследования, ЭКГ, ЭХОКГ, УЗДГ арте-

рий нижних конечностей и брахиоцефальных сосудов, нагрузочные пробы по показаниям (ЧПЭС). Характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1. Критериями исключения из исследования были перенесенный инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения IV ФК (по классификации CCS), хроническая сердечная недостаточность (III и IV ФК по NYHA), сахарный диабет, почечная недостаточность (уровень креатинина более 200 мкмоль/л), гемодинамически значимые пороки сердца, статинотерапия менее чем за 4 недели до включения в исследование.

Структура сердечнососудистых заболеваний у обследуемых свидетельствовала о мультифокальности атеросклеротического процесса у данной категории пациентов, группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (табл.1).

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных больных

Показатели	Группы больных		P _{1,2}
	1 группа N=64	2 группа N=66	
Возраст, годы	57±2,7	58±2,2	0,9
Число мужчин/число женщин	62/4	60/4	0,47
Хроническая ишемия нижних конечностей (число больных)			
II Б ст.	15	15	1,0
III-IVст.	45	47	
Аневризма брюшного отдела аорты (число больных)	4	4	
Курение (число больных)	60	58	0,54
Креатинин плазмы крови (мкмоль/л)	76±3,2	80±2,5	0,55
Стенокардия напряжения стабильная (число больных)			
IIФК	38	34	0,48
IIIФК	7	9	0,59
Инфаркт миокарда в анамнезе (число больных)	20	22	0,85
Артериальная гипертензия (число больных)	37	33	0,73
Хроническая сердечная недостаточность (ОССН) (число больных)			
I-IIА, II ФК	23	28	0,37
IIА, III ФК	5	6	0,75
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (число больных)	42	44	0,35
Инсульт в анамнезе (число больных)	5	4	1,0

Определение ок-ЛПНП проводили по методике Ю.И. Рагино с соавт. [3]. Для оценки антиоксидантной системы изучали важнейший компонент неферментативной антиоксидантной защиты в сыворотке крови-концентрацию SH-групп (по методу Веревкиной И.В. с соавт.) [4].

Для оценки эндогенного воспаления исследовали концентрацию ключевых биомаркеров этого процесса – высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и интерлейкина-6 методом иммуноферментного анализа (ИФА). Наблюдение и оценка полного спектра показателей осуществлялись исходно, после лечения, на 1-е, 5-е и 15-е сутки после оперативного вмешательства. Диагностику периоперационных кардиальных осложнений проводили по клиническим данным, мониторингованию ЭКГ и определению маркеров некроза миокарда – тропонина I (ИФА) и креатинфосфокиназы МВ-фракции.

Для статистической обработки полученных данных использовался статистический пакет программ STATISTICA 6,0. Совокупность данных представляли в виде медианы и процентилей (25-го и 75-го). С целью определения статистической значимости различий использовали целый ряд критериев. Для сравнения двух групп по качественным признакам рассчитывали X² (в случае, если ожидаемые значения в любой из клеток таблицы сопряженности меньше 5) или кри-

терий Фишера (при невыполнении данного условия). Критерий Манна-Уитни применяли для сравнения количественных показателей в группах, критерий Вилкоксона - для сравнения данных до и после лечения, критерий Фридмана - для динамической оценки показателей в разные временные сроки (на 1-е, 5-е, 15-е сутки после операции).

Результаты.

Динамика биомаркеров окислительного стресса

Исходная окисляемость ЛПНП у больных обеих групп по сравнению с контрольным уровнем (42 нмоль/мг белка) была значительно повышена, причём достоверной разницы между группами не было (p=0,104) (табл.2).

У пациентов 2 группы, получавших высокодозовую терапию аторвастатином, окисляемость ЛПНП снижалась на 19,3% (p=0,000001), в то время как у больных 1 группы достоверно не изменялась (табл.2).

В 1 сутки послеоперационного периода окисляемость ЛПНП в обеих группах значительно возросла. Причём уровень окисляемости ЛПНП у больных 1 группы был на 30% достоверно выше, чем у пациентов 2 группы. На 5-6 сутки послеоперационного периода наблюдалось снижение окисляемости ЛПНП в обеих группах (p<0,001), при этом её уровень во 2 группе был достоверно ниже на 25%. К 14-15 суткам послеоперационного

Таблица 2
Динамика окисляемости ЛПНП (нмоль/мг белка) в исследуемых группах

Группы Сроки исследования	Больные атеросклерозом		P _{1,2}
	1 группа (n=64) M(25-75)	2 группа (n=66) M(25-75)	
Исходный уровень	52(48-57,5) [^]	52(48-53,5) [^]	0,104
После лечения	50(47-54,5) [^]	42(40-44) [*]	<0,0001
P	0,06	0,000001	-
1 сутки после операции	70(66,5-74) ^{^*#}	56(55-59) ^{^*#}	<0,0001
5-6 сутки после операции	62(60-65) ^{^*}	47(46-51) [^]	<0,001
14-15 сутки после операции	54(51-56) [^]	44 (40,5-45)	<0,001

Примечание (здесь и далее): M- медиана, (25-75)- 25-й и 75-й процентиля, [^]- наличие достоверности различий с показателями контрольной группы, ^{*}- наличие достоверности различий с исходным уровнем, [#]- наличие достоверности различий с предоперационным уровнем, P - различие между показателями до и после лечения, P_{1,2}- достоверность различий между показателями 1 и 2 групп.

го періода інтенсивність окислювального стресу у больних 2 групи достовірно не відрізнялась від значень після лікування. В той час як в 1 групі к 14-15 суткам окислюваність ЛПНП була сопоставима лише з початковими показателями.

При дослідженні SH-груп в сироватці крові було виявлено початковий достовірний їх зниження по порівнянню з контрольним рівнем – 450 мкМ/л. В результаті лікування во 2 групі відзначалось підвищення вмісту SH-груп, причём цей показник ставав сопоставимим з значенням контрольної групи (p=0,71). В свою чергу низькодозове лікування не супроводжувалось достовірним збільшенням SH-груп (p=0,06). В подальшому на 1 сутки після операції відбувалось значуще зменшення концентрації SH-груп, однак при порівнянні цих значень відзначено достовірне переважання високодозової терапії (табл.3).

К 5-6 суткам післяопераційного періоду концентрація SH-груп в сироватці крові пацієнтів, приймавших 60 мг аторвастатину, зросла і достовірно не відрізнялась від початкових показателів. В відмінність від 2 групи, в 1 така закономірність відсутня: даний показник на 5-6 сутки був достовірно нижче початкового значення. На 14-15 сутки після операції вміст SH-груп у всіх досліджуваних відрізнявся від контрольного рівня, що свідчувало про відсутність повної компенсації в антиоксидантній ситуації. Однак при міжгруповому порівнянні по критерію Манна-Уїтні доведено переважання високодозової статинотерапії перед низькодозовою.

Динаміка біомаркерів запалення. При визначенні рівня вч-СРБ у осіб контрольної групи медіана складала 1,2 мг/л. Початковий рівень СРБ у больних атеросклерозом в групах

Таблиця 3
Динаміка вмісту SH-груп у больних атеросклерозом в залежності від передопераційного лікування

Групи Сроки дослідження	Больні атеросклерозом		P _{1,2}
	1 група (n=64) M (25-75)	2 група (n=66) M (25-75)	
Початковий рівень	370(360-395) [^]	375(365-390) [^]	0,842
Після лікування	380(370-397,5) [^]	440(430-449,5) [*]	<0,001
P	0,06	0,0000001	-
1 сутки після операції	280(265-290) ^{^*#}	342(324-358) ^{^*#}	<0,001
5-6 сутки після операції	320(312-326) [^]	380(370-400) [^]	<0,001
14-15 сутки після операції	343(340-360) [^]	400(395-420) [^]	<0,001

Таблиця 4
Вміст вч-СРБ (мг/л) у больних атеросклерозом до операції і в ранньому післяопераційному періоді

Сроки дослідження	Групи больних атеросклерозом		P _{1,2}
	1 група (n=64) M (25-75 квартилі)	2 група (n=66) M (25-75 квартилі)	
Початковий рівень	3,9 (3,45-4,3) [^]	3,8 (3,25-4) [^]	0,42
Після лікування	3,5 (3-4) [^]	2,5 (2-3) ^{^*}	<0,01
P	0,069	0,00001	-
1 сутки після операції	10 (9,25-11) ^{^*#}	6,1 (5,5-6,75) ^{^*#}	<0,01
5-6 сутки після операції	7 (6,5-8) ^{^*#}	4 (3,5-5) ^{^*}	<0,01
14-15 сутки після операції	4,5 (4-5,25) ^{^*}	3,25 (2,65-3,5) [^]	<0,01

был сопоставим (табл.4) и достоверно превышал показатель контроля ($p<0,01$). Высокодозовая предоперационная терапия аторвастатином у больных 2 группы сопровождалась значительным снижением (на 34%, $p<0,01$) содержания вч-СРБ относительно его исходного уровня. Тогда как у пациентов 1 группы с низкодозовым лечением наблюдалась лишь недостоверная тенденция к снижению данного показателя. Таким образом, предоперационный уровень вч-СРБ у больных 2 группы был на 28,6% ($p<0,01$) ниже, чем у пациентов 1 группы. В 1 сутки послеоперационного периода в обеих группах наблюдалась выраженная активация воспаления, при этом его интенсивность у обследуемых 1 группы была на 39% ($p<0,01$) выше, чем у пациентов 2 группы. В последующие сроки наблюдения у больных обеих групп отмечалось снижение активности воспаления, но в 1 группе это реализовывалось медленнее. Так, на 14-15 сутки после операции показатель в 1 группе достоверно превышал таковой во 2 на 27,8%.

При исследовании ИЛ-6 в контрольной группе медиана этого показателя составила 5,6 пг/мл. У больных атеросклерозом отмечалось исходное достоверное увеличение содержания ИЛ-6 на 51,8% по сравнению с контролем. В свою очередь после лечения у больных обеих групп отмечалось снижение концентрации ИЛ-6, однако только во 2 группе оно носило достоверный характер (табл. 5). Такое влияние на ИЛ-6 и на вч-СРБ показало значимое развитие плейотропного противовоспалительного эффекта только в случае использования высокодозовой статинотерапии. В 1 сутки после операции отмечалось увеличение

содержания ИЛ-6, как и вч-СРБ, что подтверждало значимую активацию эндогенного воспаления в данный период наблюдения (табл.5).

При проведении множественных сравнений было установлено, что во 2 группе содержание ИЛ-6 на 5-6 сутки после операции достигало исходного уровня, а на 14-15 сутки достоверно не отличалось от предоперационного. В 1 группе данный показатель даже на 14-15 сутки после операции превышал исходный.

Оценка периоперационных кардиальных осложнений. Общая частота периоперационных кардиальных осложнений, включающих фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, острую сердечно-сосудистую недостаточность, жизнеугрожающие нарушения ритма, в 1 группе составила 21,88%, а во второй – 6%. При их сравнении с использованием точного двустороннего критерия Фишера отмечено достоверное различие $p=0,02$. Необходимо подчеркнуть, что во 2 группе больных не отмечалось фатальных осложнений, а также инфарктов миокарда и острой сердечно-сосудистой недостаточности. Количество больных с повышением уровня КФК-МВ и тропонина I в послеоперационном периоде было меньшим в группе, получавшей аторвастатин в дозе 60 мг ($p=0,03$).

Обсуждение.

Окислительный стресс в плазме больных атеросклерозом, по нашим данным, проявлялся значимыми изменениями в проокислительном и антиокислительном статусе. Согласно исследованию Z. Serdar et al. [5], с увеличением числа поражённых коронарных артерий прогрессивно нарастает дисбаланс между про- и антиокислительными плаз-

Таблица 5
Динамика содержания ИЛ-6 (пг/мл) в пред- и послеоперационном периодах АБШ (П)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P _{1,2}
	1 группа (n=64) M (25-75 квартили)	2 группа (n=66) M (25-75 квартили)	
Исходный уровень	8,25 (7,5-9) [^]	8,5 (7,25-9,5) [^]	0,26
После лечения	7,9 (7,25-8,5) [^]	6,5 (6-7,5) ^{^*}	<0,01
P	0,062	0,0001	-
1 сутки после операции	12,5 (10,5-13,5) ^{^*#}	10 (9-10,75) ^{^*#}	<0,01
5-6 сутки после операции	10,5 (9-11,5) ^{^*#}	8 (7,7-9) ^{^#}	<0,01
14-15 сутки после операции	8,5 (8-9,5) ^{^#}	7 (6-7,5) ^{^*}	<0,01