

## ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Бенхамед М., Пристром А.М., Черноглаз П.Ф., Юрага Т.М.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Беларусь, Минск

*Оценка показателей минерального обмена с учетом состояния окислительно-восстановительной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, являлась целью нашего исследования. Материал для исследования - 102 пациента, из них 56 человек с ИБС, подвергавшиеся коронарографии, и 46 человек с ИБС, подвергавшиеся стентированию коронарных артерий. Установили, что через 12 месяцев после стентирования у 58,70% (n=27) пациентов наблюдалось снижение уровня общей антиоксидантной активности крови (ACL), что сопровождалось увеличением в сыворотке крови уровней  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$  и снижением содержания диенкьюгатов, диенкетонов и увеличением малонового диальдегида. При этом у пациентов с нормальными показателями ACL (41,30%, n=19) через 12 месяцев после стентирования было выявлено значимое увеличение уровня  $Ca^{2+}$  в крови.*

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство, стентирование, рестеноз, минеральный обмен, окислительно-восстановительная система.

**Введение.** Проблема лечения пациентов с ИБС со стенозированием коронарных артерий (КА) занимает одно из центральных мест в развитии инвазивной кардиологии [3]. Среди причин возникновения стенозов КА выделяют: атеросклеротическое поражение, тромбоз и спазм [6]. Создание и внедрение в медицинскую практику коронарного протеза, или стента, явилось большим достижением интервенционных кардиологов и ученых смежных специальностей [5]. Однако высокотехнологичный метод стентирования не в полной мере приводит к долгосрочному клиническому успеху. Как показали исследования ряда авторов, основной проблемой использования традиционных стентов является рестеноз [7, 2]. В настоящее время с помощью лабораторных тестов можно оценить многие аспекты патогенеза различных патологических состояний. Однако оценка состояния пациентов до и в динамике после стентирования по лабораторно-биохимическим показателям ранее почти не проводилась.

Среди метаболических нарушений в миокарде при ИБС значительное место занимают расстройства электролитного равновесия, которые обусловлены как изменением проницаемости клеточных мембран под влиянием гипоксии и ишемии, так и общей реакцией организма. Прежде всего нарушается обмен таких электролитов, как калий, натрий, кальций и магний. При возникновении ишемии миокарда происходит прекращение поступления в миокардиоциты кислорода, нарушение окислительного фосфорилирования и, следовательно, возникновение дефицита АТФ. В результате нарушается работа ионных помп и в клетки поступает избыточное количество натрия и воды, в то же время происходит потеря клетками калия. Все это приводит к отеку и набуханию митохондрий и самих клеток. В клетку поступает также избыточное количество кальция, вызывающего активацию кальций-зависимых протеаз. В результате этих процессов в поврежденных клетках увеличивается концентрация натрия и кальция, а уровень калия и магния, наоборот, снижается. В плазме крови наблюдается увеличение концентрации калия и магния (гиперкалиемия и гипермагниемия), в то время как концентрация натрия и кальция существенно не изменяется [1].

Все этапы процесса рестенозирования (тромбообразование, воспаление и неоинтимальная гиперплазия) сопровождаются оксидативным стрессом. Об

интенсивности процессов липопероксидации судят по концентрации конечных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), диенкьюгатов (ДК 278), диенкьюгатов (ДК 233) и сниженной антиоксидантной активности крови (ACL) [8, 9, 10]. Следовательно, можно предположить, что такие изменения показателей минерального обмена и окислительно-восстановительной системы могут служить маркерами развития ишемии миокарда, возникшей в результате рестенозирования или тромбоза установленного стента.

**Материал и методы исследования.** Исследование проводилось в УЗ «1-я ГКБ» г. Минска. Оценивалось состояние пациентов, которые подвергались коронарографии (КГР) и стентированию в период с ноября 2009 г. по ноябрь 2012 г.

Критерии включения в исследование: пациенты с различными формами ИБС: стабильная стенокардия и постинфарктный кардиосклероз.

Критерии исключения: острый и повторный инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, острая левожелудочковая недостаточность, острые воспалительные заболевания различных органов и систем.

В исследование были включены 102 пациента. Из них 56 человек с ИБС, подвергавшиеся только КГР (контрольная группа), и 46 человек с ИБС, подвергавшиеся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) с баллонной ангиопластикой и стентированием КА (основная группа). Всего обследовано 76 (74,5%) мужчин и 26 (25,5%) женщин. Медиана возраста в целом по выборке составила 60 (53-67) лет. Группы исследуемых пациентов были сопоставимы по основным клиническим характеристикам.

Диагностика различных форм ИБС проводилась на основе типичных жалоб, анамнестических сведений, лабораторных данных, результатов КГР, эхокардиографии, холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ и нагрузочного теста (тредмил-тест). Показания для КГР и стентирования определялись в соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов.

До и после выполнения КГР и стентирования у пациентов в крови натощак определяли общую антиоксидантную активность (ACL, мкмоль/л) и показатели минерального и водно-солевого обмена:  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  (ммоль/л). У 27 пациентов опытной группы через 12 месяцев после стен-

тирования определяли МДА, ДК 233, ДК 278.

КГР выполнялась на ангиографическом аппарате «Innova 2000» (General Electric, США) и с помощью инъектора ACISTCvi.

Биохимический анализ крови проводили на биохимических анализаторах: Dialab Autolyzer (Австрия), ФП-901 (Финляндия), анализатор антиоксидантов и свободных радикалов «PHOTOCHEM» (Германия) с использованием диагностических наборов SPINREACT (Испания), «Analytik Jena AG», Германия.

Статистический анализ проводился при помощи статистического пакета STATISTICA 6.1 (StatSoft, 2001). Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного отклонения. Достоверность различий оценивали с помощью теста Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни и теста Вилкоксона. Различия между группами считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Был произведен сравнительный анализ показателей минерального обмена и окислительно-восстановительной системы крови у пациентов исследуемых нами групп (таблица 1).

**Таблица 1** - Показатели минерального обмена и окислительно-восстановительной системы у пациентов исследуемых групп

Показатель	Опытная группа,	Контрольная группа,
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	143,00 (137,00;	145,0 (139,50; 155,50)
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,61 (4,01; 4,98)	4,42 (4,00; 5,04)
Mg <sup>2+</sup> , ммоль/л	0,98 (0,97; 1,00)	0,98 (0,96; 1,00)
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	2,02 (1,92; 2,08)	2,08 (2,15; 2,16) *
АСЛ, мкмоль/л	10,32 (9,5; 12,07)	10,29 (9,24; 11,14)
МДА, мкмоль/л	7,42 (7,03; 9,01)	8,26 (7,22; 9,25)
Диенконтюгаты, ЕД/мл	1,72 (1,26; 2,22)	1,59 (1,19; 2,24)
Диенкетоны, ЕД/мл	0,30 (0,22; 0,51)	0,27 (0,19; 0,33)

Примечание: \* - различия статистически достоверны,  $p < 0,05$

При сравнении показателей минерального обмена было установлено, что содержание Ca<sup>2+</sup> в сыворотке крови у пациентов опытной группы было ниже пределов нормальных значений (2,1–2,6 ммоль/л) и значительно ниже в сравнении с пациентами контрольной группы (2,02 (1,92; 2,08) ммоль/л,  $n=46$  против 2,08 (2,15; 2,16) группы, Mann-Whitney U Test,  $n=56$ ,  $p=0,015$ ).

В результате анализа показателей окислительно-восстановительной системы крови установили, что исследуемые группы пациентов исходно значительно не различались по уровню АСЛ (10,32 (9,50; 12,07),  $n=46$  против 10,29 (9,24; 11,14) мкмоль/л, Mann-Whitney U Test,  $n=56$ ,  $p>0,05$ ). При этом среди пациентов опытной группы сниженный уровень АСЛ (за норму был принят уровень ниже 10,19 мкмоль/л у мужчин и ниже 13,73 мкмоль/л у женщин) встречался чаще (58,69% случаев,  $n=27$ ) по сравнению с пациентами контрольной группы (51,78% случаев,  $n=29$ ), однако значимых различий выявлено не было ( $\chi^2=0,14$ ,  $p>0,05$ ). Показатели ПОЛ (МДА, диенкетоны и диенконтюгаты) достоверно не различались, однако значения МДА у пациентов данных групп превышали нормальное значение (до 6,25 мкмоль/л).

Мы разделили всех пациентов как опытной, так и контрольной групп на две подгруппы в зависимости от уровня АСЛ крови: с нормальным

уровнем АСЛ ( $n=19$  (41,30%) и  $n=27$  (48,21%), соответственно) и со сниженным уровнем АСЛ ( $n=27$  (58,70%) и  $n=29$  (51,78%), соответственно).

В дальнейшем был произведен сравнительный анализ показателей минерального обмена и окислительно-восстановительной системы крови в зависимости от уровня АСЛ.

При сравнении результатов исследования показателей минерального обмена и окислительно-восстановительной системы крови среди пациентов опытной и контрольной групп в подгруппах с нормальным уровнем АСЛ было установлено, что у пациентов контрольной группы концентрация Ca<sup>2+</sup> в сыворотке крови была в пределах нормальных значений и значимо выше, чем у пациентов опытной группы (2,09 (2,01; 2,21),  $n=56$  против 1,98 (1,91; 2,07) ммоль/л, Mann-Whitney U Test,  $n=46$ ,  $p=0,012$ ).

При сравнении соответствующих подгрупп пациентов со сниженным уровнем АСЛ было установлено, что у пациентов опытной группы концентрация Na<sup>+</sup> в сыворотке крови была в пределах нормы (135-150 ммоль/л) и статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой (144,00 (139,00; 150,00) против 139,5 (134,50; 144,50) ммоль/л, Mann-Whitney U Test,  $p=0,020$ ).

При сравнении показателей минерального обмена в зависимости от уровня АСЛ крови у пациентов только опытной группы выявили, что содержание Na<sup>+</sup> в сыворотке крови было в пределах нормы (3,6-5,5 ммоль/л). При этом выявили значимо более высокий уровень Na<sup>+</sup> в сыворотке крови у пациентов с нормальным уровнем АСЛ (148,00 (143,00; 150,00) в сравнении с 140,00 (134,00; 145,00) ммоль/л у пациентов со сниженным уровнем АСЛ, Mann-Whitney U Test,  $p=0,020$ ).

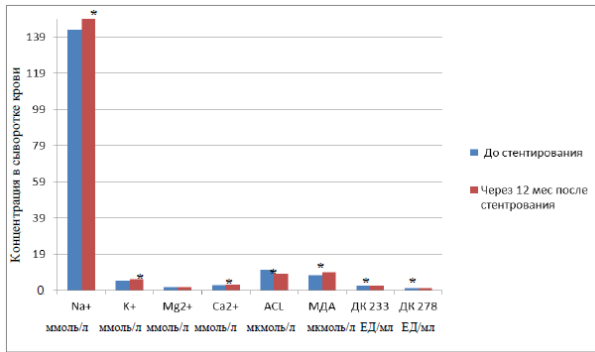
Содержание K<sup>+</sup> в сыворотке крови пациентов контрольной группы было в пределах нормы (3,6-5,5 ммоль/л). При этом у пациентов с нормальным уровнем АСЛ уровень K<sup>+</sup> был статистически значимо более высокий (4,70 (4,32; 5,04) против 4,27 (3,81; 4,64) ммоль/л у пациентов со сниженным уровнем АСЛ, Mann-Whitney U Test,  $p=0,020$ ).

Для изучения динамики показателей минерального обмена и окислительно-восстановительной системы с целью оценки эффективности стентирования и возможных отдаленных последствий за пациентами опытной группы было установлено наблюдение в течение 12 месяцев.

В ранний и отдаленный периоды после стентирования всем пациентам были назначены аспирин – 75 мг/сутки, клопидогрель – 75 мг/сутки, липидкорректирующая терапия (гиполипидемическая диета, аторвастатин в дозе 20 мг на ночь) для достижения целевых уровней липидов [9].

Из общего количества пациентов группы, подвергшихся стентированию, только 27 (64,3%) пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (Эналаприл 10 мг/сутки, Рамиприл 5 мг/сутки, Лизиноприл 10 мг/сутки, Периндоприл 5 мг/сутки) и 37 (88%)  $\beta$ -адреноблокаторы (Бисопролол 5 мг/сутки, Метопролол 12,5 мг 2 раза/сутки).

Как видно на рисунке 1, через 12 месяцев после стентирования в сыворотке крови у пациентов опытной группы повысился уровень Na<sup>+</sup> (143,00 (137,00; 149,00) против 149,5 (145,00; 154,00) ммоль/л, критерий Wilcoxon,  $p<0,001$ ), K<sup>+</sup> (4,61 (4,01; 4,98) против 5,03 (4,57; 5,42) ммоль/л, критерий Wilcoxon,  $p<0,001$ ) и Ca<sup>2+</sup> (2,02 (1,92; 2,08) про-



Примечание: \* - различия статистически достоверны,  $p < 0,05$

**Рисунок 1 - Динамика показателей минерального обмена и окислительно-восстановительной системы у пациентов опытной группы**

тив 2,15 (2,08; 2,20) ммоль/л, критерий Wilcoxon,  $p < 0,001$ ). При этом содержание  $Na^+$  в сыворотке крови увеличилось выше нормальных пределов.

Выявлено достоверное снижение уровня ACL (10,32 (9,5;12,07) против 8,00 (7,19; 8,91) мкмоль/л, критерий Wilcoxon,  $p < 0,001$ ). При этом установлено увеличение через 12 месяцев уровня МДА (7,42 (7,03; 9,01) против 9,27 (9,00; 10,36) мкмоль/л, критерий Wilcoxon,  $p = 0,004$ ), снижение ДК 233 (1,72 (1,26; 2,22) против 1,50 (0,94; 1,78) ед/мл, критерий Wilcoxon,  $p = 0,039$ ) и ДК 278 (0,30 (0,22; 0,51) против 0,21 (0,11; 0,32), ед./мл, критерий Wilcoxon,  $p = 0,001$ ).

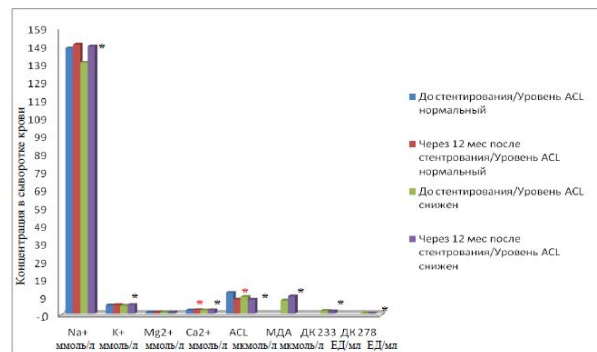
При сравнении показателей минерального обмена и окислительно-восстановительной системы у пациентов опытной группы в зависимости от уровня ACL крови получили следующие результаты, представленные на рисунке 2.

Как видно, в подгруппе пациентов с нормальными показателями ACL через 12 месяцев после стентирования значимо увеличился уровень  $Ca^{2+}$  (1,99 (1,92; 2,08) против 2,16 (2,09; 2,31) ммоль/л, критерий Wilcoxon,  $p = 0,001$ ). Исследование концентрации конечных продуктов ПОЛ не проводилось.

В подгруппе пациентов со сниженным уровнем ACL наблюдалось увеличение уровня  $Na^+$  (140,00 (135,00; 145,00) против 149,00 (143,00; 154,00) ммоль/л, критерий Wilcoxon,  $p = 0,003$ ),  $K^+$  (4,59 (3,95; 4,98) против 5,04 (4,69; 5,42) ммоль/л,

### Литература

1. Антонов, А.Р. Изменения обмена микроэлементов при сердечно-сосудистой патологии / А.Р. Антонов, Л.Д. Хидирова, Н.Н. Маянская // Профилактическая медицина.-2010. - №4. - С.9-12.
2. Беленков, Ю.Н. Первые результаты стентирования бифуркационных стенозов коронарных артерий / Ю.Н. Беленков, Ю.Г. Матчин, А.П. Савченко // Терапевтический архив. - 2004г. - №6. - С. 16-22.
3. Беленков, Ю.Н. Первый опыт применения сиролимус-покрытых стентов Cypher в лечении ишемической болезни сердца / Ю.Н. Беленков, А.П. Савченко // Кардиология. - 2004г. - №3. - С. 9-14.
4. Взаимосвязь клинических показателей с состоянием первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов и белков / О.А. Азизова [и др.] // Вестн РАМН. - 2010. - №1. - С.18-23.
5. Захарова, О.В. Стентирование коронарных арте-



Примечание: \*/\*- различия статистически достоверны в подгруппах с нормальным/сниженным уровнем ACL,  $p < 0,05$

**Рисунок 2 - Динамика показателей минерального обмена и окислительно-восстановительной системы у пациентов опытной группы в зависимости от уровня ACL крови**

критерий Wilcoxon,  $p < 0,001$ ) и  $Ca^{2+}$  (2,05 (2,00; 2,158) против 2,12 (2,08; 2,18) ммоль/л, критерий Wilcoxon,  $p = 0,004$ ). При этом содержание  $Na^+$  в сыворотке крови превысило нормальные пределы.

Через 12 месяцев наблюдения было выявлено достоверное снижение уровня ДК 233 (1,72 (1,24;2,22) против 1,40 (0,86; 1,78) ед/мл, критерий Wilcoxon,  $p = 0,047$ ) и ДК 278 (0,30 (0,22; 0,51) против 0,21 (0,09; 0,32) ед/мл, критерий Wilcoxon,  $p = 0,002$ ) и увеличение МДА с 7,42 (7,03; 9,06) до 9,81 (8,36; 10,82), мкмоль/л,  $p = 0,009$ ).

Заключение. Таким образом, в отдаленном периоде после стентирования КА у 58,70% ( $n = 27$ ) пациентов наблюдалось снижение уровня ACL, что сопровождалось увеличением в сыворотке крови уровней  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  (в пределах нормы),  $Na^+$  (выше нормы), снижением концентрации первичных (диенконъюгаты) и вторичных (диенкетоны) и увеличением промежуточных (малоновый диальдегид) продуктов перекисного окисления липидов. При этом у пациентов с нормальными показателями ACL (41,30%,  $n = 19$ ) через 12 месяцев после стентирования было выявлено значимое увеличение (в пределах нормы) лишь уровня  $Ca^{2+}$  в крови.

### Literatura

1. Antonov, A.R. Izmeneniya obmena mikrojelementov pri serdechno-sosudistoj patologii / A.R. Antonov, L.D. Hidirova, N.N. Majanskaja // Profilakticheskaja medicina.-2010. - №4. - S.9-12.
2. Belenkov, Ju.N. Pervye rezul'taty stentirovaniya bifurkacionnyh stenozov koronarnyh arterij / Ju.N. Belenkov, Ju.G. Matchin, A.P. Savchenko // Terapevticheskij arhiv. - 2004g. - №6. - S. 16-22.
3. Belenkov, Ju.N. Pervyj opyt primeneniya sirolimus-pokrytyh stentov Cypher v lechenii ishemicheskoy bolezni serdca / Ju.N. Belenkov, A.P. Savchenko // Kardiologija. - 2004g. - №3. - S. 9-14.
4. Vzaimosvjaz' klinicheskikh pokazatelej s sostojaniem pervichnyh i vtorichnyh produktov perekisnogo okislenija lipidov i belkov/ O.A. Azizova [i dr.] // Vestn RAMN. - 2010. - №1. - S.18-23.
5. Zaharova, O.V. Stentirovanie koronarnyh arterij u

рий у больных ишемической болезнью сердца с рестенозом после первичной баллонной ангиопластики: клиническое течение и отдаленный период : автореф. дисс ... канд. мед. наук : 14.00.06 / О.В. Захарова ; Рос. гос. мед. универ. – М., 2004. – 26 с.

6. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца / Б.Г. Алекян [и др.]. – М. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2005г. – 417 с.

7. Постоялко, А.С. Оценка долгосрочных результатов использования стентов с лекарственным покрытием при лечении больных ишемической болезнью сердца со стенозированием коронарных артерий / А.С. Постоялко, Д.Е. Абельский, Ю.П. Тараканов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012г. – Т.7, №2. – С. 91-93.

8. Bassenge, E. Oxidative stress and cardiovascular diseases / E. Bassenge, H.T. Schneider, A. Daiber // Dtsch Med Wochenschr. - 2005. - №50. – С. 2904 - 2909.

9. Long-term treatment with statins in patients with ischemic heart disease after coronary angioplasty / R. Skulec [et al.] // Vnitr. Lek. - 2003. - Vol. 4, №49. - P. 285-290.

10. Malondialdehyde-modified low-density lipoproteins as biomarker for atherosclerosis/ M. Viigimaa [et al.] // Blood Press. - 2010. – Vol.3, №19. - P. 164-168.

bol'nyh ishemicheskoy bolezn'ju serdca s restenozom posle pervichnoj ballonnoj angioplastiki: klinicheskoe techenie i otdalennyj period : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.00.06 / O.V. Zaharova ; Ros. gos. med. univer.. – М., 2004. – 26 s.

6. Intervencionnye metody lechenija ishemicheskoy boleznii serdca / B.G. Alekjan [i dr.]. – М. NССSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2005g. – 417 s.

7. Postojalko, A.S. Ocenka dolgosrochnyh rezul'tatov ispol'zovanija stentov s lekarstvennym pokrytiem pri lechenii bol'nyh ishemicheskoy bolezn'ju serdca so stenozirovaniem koronarnyh arterij / A.S. Postojalko, D.E. Abel'skij, Ju.P. Tarakanov // Ateroskleroz i dislipidemii. – 2012g. – Т.7, №2. – С. 91-93.

8. Bassenge, E. Oxidative stress and cardiovascular diseases / E. Bassenge, H.T. Schneider, A. Daiber // Dtsch Med Wochenschr. - 2005. - №50. – С. 2904 - 2909.

9. Long-term treatment with statins in patients with ischemic heart disease after coronary angioplasty / R. Skulec [et al.] // Vnitr. Lek. - 2003. - Vol. 4, №49. - P. 285-290.

10. Malondialdehyde-modified low-density lipoproteins as biomarker for atherosclerosis/ M. Viigimaa [et al.] // Blood Press. - 2010. – Vol.3, №19. - P. 164-168.

## PARAMETERS OF OXIDATION-REDUCTION SYSTEM AND MINERAL METABOLISM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

*Benkhamed M., Pristrom A.M., Chernoglaz P.F., Yuraga T.M.*

State Educational Establishment "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education",  
Minsk, Belarus

*The aim of the study was to assess parameters of mineral metabolism considering oxidation-reduction system in patients with ischemic heart disease after percutaneous coronary intervention. Material of the study – 102 patients, from which 56 patients with ischemic heart disease after coronography and 46 patients with ischemic heart disease after coronary artery stenting. It has been found out that 12 months later after stenting 58,70% (n=27) patients had a reduced level of total antioxidant activity of blood (ACL) that was accompanied by increased level of K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> in blood serum and reduced conjugated dienes, ketone-dienes and increased malondialdehydes. 12 months later after stenting it has been revealed that the patients with normal parameters of ACL (41,30%, n=19) had an increased level of Ca<sup>2+</sup> in blood.*

**Key words:** percutaneous coronary intervention, stenting, restenosis, mineral metabolism, oxidation-reduction system.

Адрес для корреспонденции: e-mail: [Tunis2050@yahoo.com](mailto:Tunis2050@yahoo.com)

Поступила 28.08.2014