

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.132.2-002-089.81

ОБОСНОВАНИЕ СОВОКУПНОСТИ ИНФОРМАЦИОННЫХ ПРИЗНАКОВ В МОДЕЛИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

С.И. СИВАКОВ¹
Ю.И. АФАНАСЬЕВ¹
В.М. НИКИТИН¹
С.Ю. ГРИГОРОВА¹
А.В. КУЗУБОВА²

¹Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет

²Областная клиническая
больница Святителя Иоасафа

email: grigorova@bsu.edu.ru

В контингенте 137 больных ИБС в 96% случаев установлены гемодинамически значимые стенозы коронарных сосудов предопределивших тактику проведения внутрикоронарного стентирования.

При динамическом наблюдении через 6 месяцев после стентирования коронарных сосудов у 15 (15,46%) больных обнаружен рестеноз стента и у 5 (3%) – активация атеросклеротического процесса в незадействованных внутрикоронарной процедурой сосудах сердца. Показано, что у больных ИБС исходно регистрируется повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина 6 (ИЛ-6).

У больных с развившимся рестенозом выявляется исходно более высокий уровень СРБ. Уровень СРБ >9 мг/л явился значимым предиктором возникновения возвратной стенокардии.

Генетический анализ показал диагностическую значимость фенотипа SS локуса C'3 в механизмах предрасположенности индивидумов к инициации ИБС.

Разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать риск развития рестеноза после стентирования коронарных сосудов у больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожные внутрикоронарные вмешательства, стентирование коронарных сосудов, рестеноз, стеноз, провоспалительные детерминанты, генетические маркеры, математическое моделирование.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), как проявление стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, во всем многообразии ее проявлений, остается в центре внимания исследователей в силу принадлежности к наиболее значимым причинам смертности и инвалидности населения развитых стран.

Современные подходы в лечении ИБС направлены на реваскуляризацию миокарда с помощью хирургических и эндоваскулярных методов. Эндоваскулярные методы, в частности стентирование коронарных сосудов, в силу очевидной эффективности и малой инвазивности, получили широкое распространение в современной кардиологической практике. Однако, у части больных ИБС через несколько месяцев после стентирования коронарных сосудов развивается рестеноз, в основе которого лежат два механизма – образование неоинтимы и отрицательное геометрическое ремоделирование в участке повреждения артерий. Неспецифическая воспалительная реакция сосудистой стенки на повреждение является важнейшим звеном развития как рестеноза, так и атеросклеротического процесса.

Рассматривая атеросклероз с позиции хронического воспаления, следует указать реактанты его острой фазы [1, 2, 3]. Ведущую роль в острофазовом ответе играют изменения в четырёх протеолитических медиаторных системах: в системе свертывания, в системе комплемента, в калликреин-кининовой и плазминовой системах. Смысл острофазового ответа состоит в восстановлении нарушенного гомеостаза, ограничении зоны повреждения, связывании и удалении избыточного количества тканевых протеаз и экзогенных субстанций, в создании условий для репарации.



К транспортным белкам, осуществляющих выведение продуктов повреждения относится С-реактивный белок [4]. Регуляция синтеза С-реактивного белка (СРБ) осуществляется как на уровне трансляции, так и на посттрансляционном уровне с участием интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли (α-ФНО).

В настоящее время доказано, что исходный уровень активности воспаления служит предиктором риска развития кардиоваскулярных событий [5, 6, 7].

Установлена прогностическая значимость уровня СРБ у больных ИБС подвергшихся операции ревазуляризации [8, 9, 10, 11, 12]

Важными маркерами воспаления являются провоспалительные цитокины в частности ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, α-ФНО [13, 14, 15]. С этих позиций представляет интерес изучение маркеров воспаления в процессе процедуры ревазуляризации в ассоциации с генетической детерминацией прогрессирующего течения коронарного атеросклероза, что не нашло должного отражения в литературных источниках.

Учитывая многофакторный характер воспалительного процесса при атеросклеротическом поражении коронарных сосудов, чрезвычайно важным следует признать исследования, направленные на создание практически значимых математических моделей, определяющих прогностическую значимость проводимых малоинвазивных ревазуляризирующих мероприятий у больных ИБС в направлении определения риска возникновения клинических признаков обострения болезни и рестеноза после осуществления внутрикоронарной интервенции. Вышеизложенное определило цель настоящего исследования.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 137 больных ишемической болезнью сердца, находящихся на стационарном лечении в Белгородской областной клинической больнице Святого Иоасафа. Давность заболевания обследуемых лиц составила в среднем $5,25 \pm 1,59$ года. Средний возраст исследуемых – $53,65 \pm 7,79$ года. Стенокардия напряжения II ФК выявлена у 11 пациентов (8,03%), стенокардия напряжения III ФК – у 121 пациента (91%), стенокардия напряжения IV ФК – у 2 пациентов (1,5%). Среди исследуемых: 70 человек (51%) с постинфарктным кардиосклерозом. У 87 человек (63,5%) ИБС сопутствовала артериальная гипертензия (АГ), у 12 человек (8,4%) – сахарный диабет II типа.

Диагноз ИБС установлен в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004г.) с рандомизацией по низкой приверженности пациентов к назначенной терапии статинами в догоспитальном периоде.

Исходная средняя мощность последней ступени нагрузки при проведении ВЭМ составила в исследованном контингенте больных ИБС $58,0 \pm 29,0$ Вт, «двойное произведение» – $175 \pm 55,0$ Вт.

Фракция выброса в группе больных ИБС по данным эхокардиоскопического исследования составила $65,0 \pm 12,0$ %.

Коронарографические данные показали наличие однососудистого поражения у 26 (19%) пациентов, двухсосудистого – у 34 (25%), трёх и более сосудистого – у 72 (53%).

В целом, гемодинамически значимые стенозы установлены в контингенте 96% больных ИБС.

Проведенный анализ показал преимущественную локализацию атеросклеротического стеноза в передней межжелудочковой артерии (78,1%), правой коронарной артерии (57,6%), огибающей артерии (54,7%) и диагональной ветви (51,8%).

По показаниям 97 (70,8%) больным проведено внутрикоронарное стентирование, с использованием стентов с изолированными металлическими (63 пациента) и пропитанными лекарственными препаратами (34 пациента) конструкциями.

Клиника стенокардии возобновилась через $6,5 \pm 2,2$ месяцев после эндоваскулярной ангиопластики у 15 (15,46%) больных, с подтвержденным при повторном коронарографическом исследовании коронарном стенозе в зоне вмешательства. У 5 (3%) индивидуумов данного контингента больных обнаружено гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение в другом коронарном сосуде, что подтверждает сведения об инициации при ревазуляризирующих процедурах механизма «ускоренного» развития атеросклероза.

В группе больных с рестенозом оказалось 5 пациентов с установленными металлическими стентами, 10 – с имплантатами, покрытыми лекарственным веществом.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил $47 \pm 8,6$ лет.

В течение первых 3-х суток пребывания в стационаре всем больным проведено тщательное клинично-инструментальное обследование, включающее выполнение ЭКГ, ЭхоКС, нагрузочных проб или холтеровского мониторинга, коронарографии, лабораторных исследований.

Ультразвуковое исследование проводилось на эхокардиографе « Aloka-SSD-630» Co.I (Япония) эхоимпульсным методом в одно- и двух- мерном режиме исследования с частотой ультразвука 3,5 Гц по общепринятой методике [16].

Коронарография проводилась по методике М.Р. Judkins на аппарате Coroscor- Nicor Siemens (Германия).

С-реактивный белок определяли иммунотурбидиметрическим методом на аппарате Кобас-Интегро – 400 (Roche).

ИЛ-6 и α -ФНО – иммуноферментным методом.

Идентификация генетических полиморфных систем проводилась методом вертикального электрофореза в нативных условиях в 7,5% полиакриламидном геле на электрофоретической ячейке PROTEAN II xi 2-D фирмы BIO-RAD [17], с визуализацией типирования фенотипов Hp, C'3, Tf, Gc на денситометре Gs-710 (BIO-RAD) с помощью программы Quantity One. Контрольную группу составили 100 практически здоровых донора.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2003, Statistica (v 6,0) SPSS for Windows (v.13,0) и компьютерной программы R & S (Rows & Columns).

В зависимости от формы распределение признаков для оценки значимости различий применяли критерии t Стьюдента, Манна-Уитни и, в связанных группах, критерий Вилкоксона.

В генетических исследованиях для определения статистически значимых ассоциаций между двумя признаками и относительного риска использовали критерий χ^2 .

При разработке математических вероятностных моделей использована программа Statistica 7,0. Оценка коэффициентов проводилась по вероятности ошибки p-уровень (p-level) с использованием результатов системного анализа с нахождением зависимости и расчетом корреляции с помощью MS Excel.

Результаты и их обсуждение. Как видно из представленных в рисунке 1 данных у исследованных больных ИБС регистрируется исходно повышенный уровень СРБ и ИЛ-6.

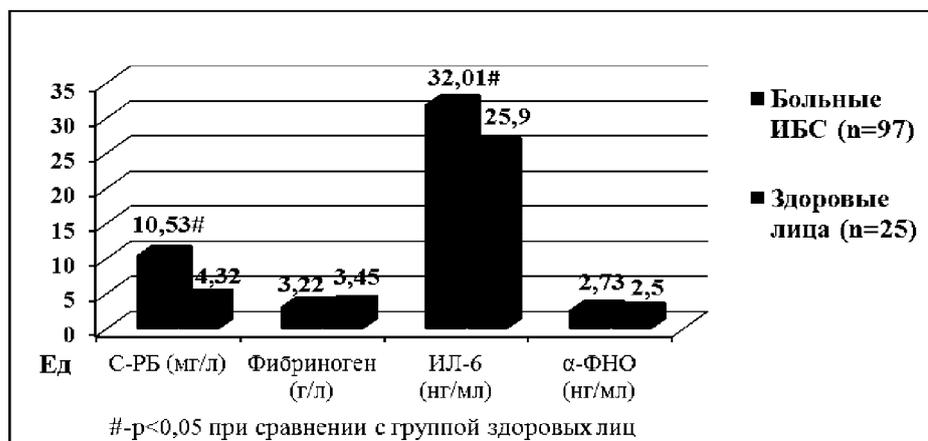


Рис. 1. Исходный уровень провоспалительных маркеров у пациентов с ИБС и здоровых лиц

Дальнейшие исследования показали, что наличие постинфарктного кардиосклероза не влияло на показатели цитокинов и воспалительных маркеров; в группах больных ИБС с сопутствующим СД и АГ отмечено увеличение показателей СРБ и α -ФНО (табл.1).

Таблица 1

Провоспалительные маркеры у больных ИБС с сопутствующими патологическими состояниями

Показатели	Больные ИБС с АГ (n=87), M±m	Больные ИБС с ПИКС, (n=69), M±m	Больные ИБС с СД (n=12), M±m	Больные со стабильной стенокардией (n=25), M±m
	1	2	3	4
I СРБ, (мг/л)	12,96±1,25	8,9±1,2	12,8±1,20	7,03±2,5
II Фибриноген,(г/л)	3,28±0,13	3,27±0,13	3,05±0,48	3,29±0,24
III ИЛ-6, (нг/л)	27,61±2,83	31,74±3,42	29,64±3,54	40,49±2,2
IV α -ФНО, (нг/л)	3,79±0,24	0,77±0,16	2,81±0,46	1,54±0,43

Примечание: I- p1-4<0,05, p3-4<0,05; IV- p1-4<0,05, p3-4<0,05

Из таблицы 2 следует, что в динамике чрескожных внутрикоронарных вмешательств (ЧКВ), наблюдается достоверный рост уровня СРБ и регистрируется тенденция к повышению ИЛ-6, что демонстрирует усиление интенсивности воспалительного процесса в ответ на ЧКВ. Показатели α -ФНО не претерпевали существенных изменений в ходе ЧКВ.

Таблица 2

Показатели СРБ и провоспалительных цитокинов у больных ИБС в динамике ЧКВ

Исследованные показатели	До ЧКВ, n=97, M±m	Через 7-10 дней после ЧКВ, n=97, M±m
СРБ (мг/мл)	8,3±1,1	12,3±1,2*
Фибриноген, (г/л)	3,1±0,1	3,2±0,1
ИЛ-6 (нг/мл)	33,0±3,0	39,7±3,0
α -ФНО (нг/мл)	1,1±0,2	1,2±0,2

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями до ЧКВ.

При сопоставлении исходного уровня воспалительных маркеров и провоспалительных цитокинов с количеством пораженных коронарных сосудов обнаружено увеличение уровня СРБ у пациентов со стенозированием двух и более венечных артерий (рис. 2).

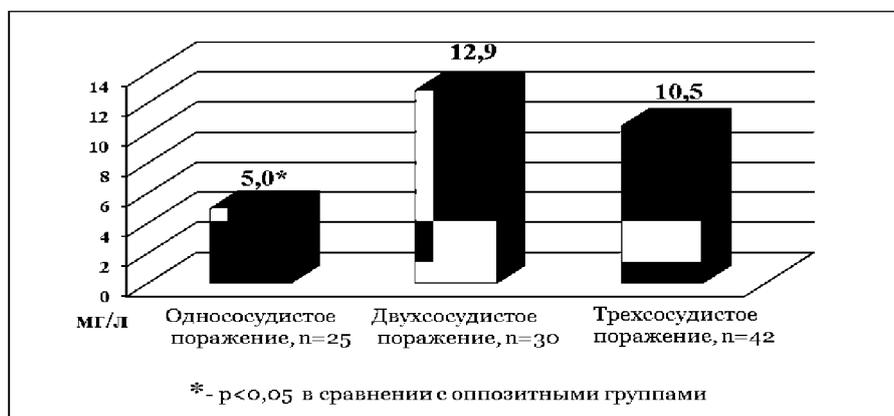


Рис. 2. Исходный уровень СРБ в зависимости от распространенности атеросклеротического процесса

Уровень СРБ у больных ИБС с многососудистым поражением был в 2-3 раза выше в сравнении с показателями оппозитной группы как до , так и после ЧКВ (рис.3).

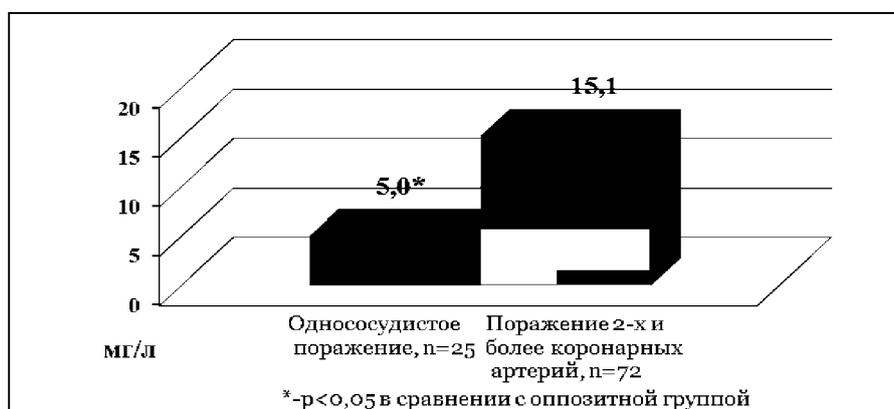


Рис. 3. Уровень СРБ у больных ИБС в ранние сроки с различной степенью выраженности коронарного атеросклероза через 7-10 дней после ЧКВ

Концентрация ИЛ-6 и α -ФНО не в полной мере отражала количественную распространенность атеросклеротического процесса в коронарных сосудах. Однако, как видно из рисунков 4, 5 уровень ИЛ-6 существенно повышался в ранние сроки после ЧКВ у лиц с поражением 2 и

более коронарных сосудов в сравнении с показателями больных с однососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

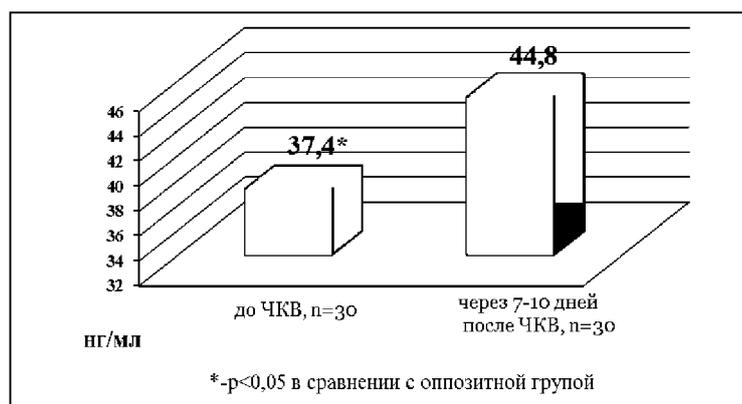


Рис.4. Динамика уровня ИЛ-6 у пациентов с двухсосудистым поражением коронарного русла

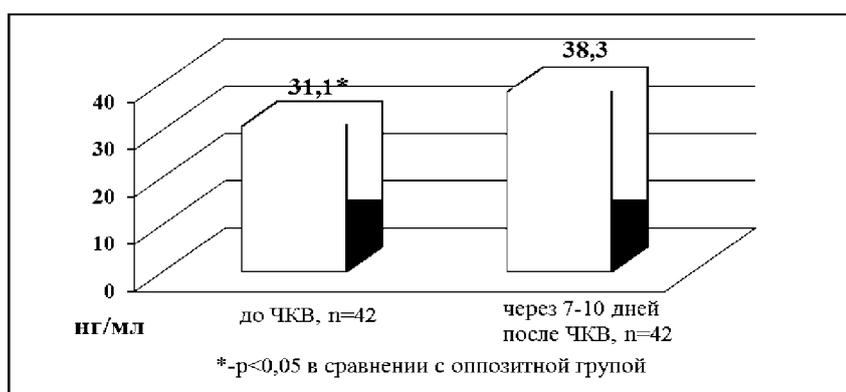


Рис.5. Динамика уровня ИЛ-6 у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла

Из исследуемого спектра провоспалительных маркеров статистически значимым прогностическим признаком в направлении инициации рестеноза оказался уровень СРБ.

Как видно из рис. 6 у больных с развившимся рестенозом регистрировался исходно более высокий уровень СРБ.

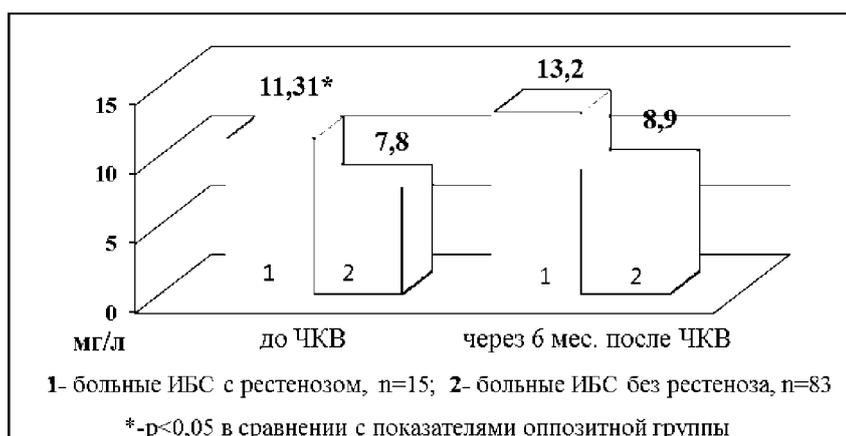


Рис.6. Уровень СРБ у больных ИБС, подвергшихся ЧКВ, с осложненным (рестеноз) и неосложненным течением

Причем, как показал однофакторный анализ, исходно повышенный уровень СРБ (>9,0 мг/л) был значимым предиктором возвратной стенокардии ($\chi^2=8,4$; $p<0,05$).

Оценка показателей провоспалительных маркеров у больных ИБС в динамике ЧКВ в зависимости от вида имплантируемого стента, не выявила в ранние сроки после вмешательства существенных различий между данными пациентов с установленными изолированными ме-

таллическими конструкциями и данными больных с пропитанными лекарственными препаратами имплантатами, что согласуется с результатами других исследователей.

У исследуемых больных ИБС было выявлено следующее распределение фенотипов в системах Нр, Tf, CG, C'3 (рис. 7).



Рис. 7. Распределение частот фенотипов (%) Нр, Gc, Tf, C'3 у больных ИБС и здоровых лиц

Как видно из представленных на рисунке 7 данных у больных ИБС наблюдалось накопление фенотипа SS локуса C'3 ($\chi^2 = 19,3$; $p < 0,0001$; $RR = 4,1$; $p < 0,0001$). В то же время встречаемость фенотипа FS, рассматриваемого локуса в группе больных ИБС была более чем в 2 раза ниже в сравнении с показателями альтернативной группы здоровых лиц ($p < 0,0001$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что фенотип SS локуса C'3 является генетическим маркером предрасположенности индивидуума к развитию ИБС. В противоположность этому наличие в фенотипе FS локуса C'3 придает этому признаку статус протектора развития атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

В группе больных с развившимся через 6 месяцев коронарным рестенозом в зоне вмешательства регистрируется частотное распределение фенотипов, аналогичное общей группе больных ИБС (табл 3).

Таблица 3

Распределение частот фенотипов (%) Нр, Tf, CG, C'3 у пациентов с развившимся коронарным рестенозом и без него.

Локус	Фенотип	Рестеноз + (n=14)	Рестеноз - (n=83)	Здоровые (n=100)
Нр	1-1	0*	7,2	11,0
	1-2	42,9	44,6	48,0
	2-2	57,1	48,2	41,0
GC	1-1	35,7	45,8	40,0
	1-2	57,1	43,4	49,0
	2-2	7,2	10,8	11,0
Tf	CC	85,7	100,0	94,0
	CB	14,3	0	6,0
C'3	SS	85,7*	80,7*	47,0
	FS	14,3*	18,1*	46,0
	FF	0	1,2	7,0

Примечания: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии генетических маркеров предрасположенности к развитию рестеноза после ЧКВ по исследуемым локусам и в большей степени позволяют говорить о найденных предикторах инициации атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Для определения значимости признаков, влияющих на формирование рестеноза и составления математической модели его прогнозирования использован системный анализ по следующим показателям: индивидуальные показатели (фенотипы Нр, Tf, CG, C'3); провоспалительные маркеры (СРБ, ИЛ-6, α -ФНО); атерогенные показатели (триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, коэффициент атерогенности); тромбогенные показатели (ПТИ,



МНО, фибриноген); тип стента; длина стеноза; средняя длина стеноза; тип стеноза; показатели стеноза; наличие рестеноза.

Были составлены несколько математических моделей, в рамках которых обнаружены линии тренда. Проведено сравнение этих моделей с анализом их адекватности по критериям Фишера.

Наиболее адекватной моделью признана следующая: $R=2,04-0,43 \cdot Tf-0,53 \cdot \text{ЛПВП}-1,23 \cdot \text{ПТИ} \cdot \text{ПТИ}-2,18 \cdot \text{КА}+2,76 \cdot \text{КА} \cdot \text{ПТИ}+0,63 \cdot \text{ЛПВП} \cdot \text{ЛПВП}$.

Критерий Фишера для данной модели составил 6,225 (табличное значение -1,546)

При расчете вероятностных интервалов установлено, что при уровне $R > 1$ вероятность развития рестеноза после стентирования коронарных сосудов достигает 100%, а при уровне $R < 1$ - вероятность неблагоприятного исхода нулевая.

Таким образом, полученные данные постулируют значимость разработанной математической модели в клинической кардиологии в прогностических целях внутрикоронарной интервенции как на этапе экстренной помощи, так и на этапе планового отбора больных для проведения чрескожного внутрисосудистого вмешательства.

Литература

1. Карпов, Р.С. Атеросклероз: некоторые современные вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / Р.С. Карпов, В.А. Дудко // Клиническая медицина.-1999.- № 12.- С.9-13.
2. Нагорнев, В.А. Цитокины, иммунное воспаление и атеросклероз / В.А. Нагорнев, Е.Г. Зота // Успехи современной биологии.-1996.- Т.2, №3.- С. 320-331.
3. Сумароков, А.Б. Риск-стратификация больных ишемической болезнью сердца / А.Б.Сумароков // Русский медицинский журнал.-1998.- Т6, №14.- С.5
4. Титов, В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) / В.Н. Титов // Биохимия.- 2000.- № 4.- С.3-10.
5. Burton, F.L. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period / F.L. Burton S.M. Cobbe // Cardiovas. Res. - 2001. - Vol. 50. - P. 10 -23.
6. Cellular Basis for Q-T Dispersion / C. Antzelevitch, W. Shimizu, G.X. Yan, S. Sicouri // J. Electrocardiol.- 1998.-Vol.1(suppl).-P.168-175.
7. Circadian variation of Q-T dispersion in survivors of sudden cardiac death / J. Molnar, J.Weiss, J. Rosenthal, J. Somberg // PACE.- 1996.-№ 19.-P. 688.
8. С-реактивный белок как возможный ранний прогностический маркер стенозирования протеозов коронарных артерий / Е.И. Ярлыкова, Н.В. Кучкина, Е.И. Воробьева, Д.Г. Иоселиани // Кардиология.-2002.-№2.-С.11-13.
9. C-reactiv protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris / M.C. Tatura, J. Heinrich, R. Junker et al. // Eur Heart J.- 2000.-Vol.21.-P.1000-1008.
10. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia / R. Pedretti, M.D. Etro, A. Laporta et al. // Am J Cardiol.- 1993.- Vol. 71.- P.1131-1141.
11. Pu, J.L. Alterations of Na^+ currents in myocytes from epicardial border zone of the infarcted heart: a possible ionic mechanism for reduced excitability and postrepolarization rebec-tonness / J.L. Pu, P.A. Bovden // Circ Res.- 1997.- Vol. 81.- P.110-119.
12. Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes / P.A. Lemos, C.A.van Mieghem, C.A. Arampatzis et al. // Circulation.- 2004.-Vol.109(21).-P.2500-2502.
13. Павликова, Е.П. Клиническое значение интерлейкина -6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца / Е.П. Павликова, И.А. Мерай // Кардиология.-2003.-№ 8.- С.68-70.
14. Higham, P.D. Q-T dispersion and components of the Q-T interval in ishaemia and infarction / P.D. Higham, S.S. Furniss, R.W.F. Campbell // Br Heart J. - 1995. - Vol.73.-P. 32-36.
15. Is Q-T- interval a powerful predictor of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction? / J. Kautzner, R. Kishore, A.J. Camm, M. Malik // Heart.-1999.-№16.-P.446.
16. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца: клинико-эхокардиологические аспекты / Л.А. Лещинский, Б.Л. Мультиановский, С.Б. Пономарев, А.Г. Петров // Клиническая медицина.-2003.-№ 11.-С. 42-46.
17. Гааль, Э. Электрофорез в разделении биологических макромолекул: пер. с англ. / Э. Гааль, Г. Медьши, Л. Верецкий - М.: «Мир», 1982.- С. 40-48.



THE REASONING OF INFORMATION SIGNS SET IN THE RESTENOSIS RISK MODELING AFTER CORONARY STENTING

S.I. SIVAKOV¹
J. I. AFANASJEV¹
V.M. NIKITIN¹
S.J. GRIGOROVA¹
A.V. KUZUBOVA²

*¹Belgorod National
Research University*

*²Clinical regional
Hospital of St. Ioasafa, Belgorod*

email:grigorova@bsu.edu.ru

In a cohort of 137 patients with coronary artery disease in 96% of cases hemodynamically significant stenosis of coronary vessels predetermined the tactics of intracoronary stenting realization was established. In 6 months after coronary vessels stenting in 15 (15, 46%) patients stent restenosis and in 5 patients (3%) – the activation of the atherosclerotic process in the untapped by intracoronary procedure heart vessels were detected. It is shown that in patients with IHD an increased level of C – reactive protein and interleukin-6 is registered

In patients with onset restenosis a higher level of C – reactive protein is detected. The C – reactive protein level >9 mg/mol – was a significant predictor of the recurrent angina occurrence. Genetic analysis showed the diagnostic significance of phenotype SS in C³ locus mechanisms of individuals predisposition to initiate disease. A mathematical model was developed to predict the risk of restenosis after stenting of coronary vessels in patients with coronary artery disease.

Key words: coronary artery disease, coronary vessels stenting, percutaneous coronography intervention, anti – inflammatory pangen, genetic marker, mathematical modeling.