УДК 616.633.857/.12-005.4

О.А. Вистерничан[1], Д.Ж. Тайжанова[1], Л.Е. Муравлёва[2], А.Г. Магзумов[3], П.В. Богославский[3]
[1]Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1, Караганда, Казахстан
[2]Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра биологической химии, Караганда, Казахстан
[3]Карагандинский областной кардиохирургический центр, Караганда, Казахстан

ОЦЕНКА КАТАБОЛИТОВ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

В статье представлены результаты оценки катаболизма пуриновых оснований в плазме больных с острым коронарным синдромом перед стентированием и на 3-и сутки после него. Отмечено явное повышение концентрации гуанина, гипоксантина, аденина, ксантина и мочевой кислоты плазмы исследуемых временных периодах в сравнении с контрольной группой.
Повышение их концентрации в динамике может сигнализировать о дальнейшем прогрессировании атеросклеротического процесса в стентированном участке, что может способствовать формированию рестеноза.
Ключевые слова: *катаболиты пуринового обмена, острый коронарный синдром, стентирование.*

Введение. Ишемическая болезнь сердца является важной медицинской и социальной проблемой. По данным мировой статистики, в структуре общей смертности на долю сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приходится 56,5% [1]. В Казахстане ССЗ являются причиной почти 1/3 всех смертей, в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости в 5-7 раз [2].
Существенное влияние на развитие и прогрессирование ишемической болезни сердца оказывают ряд факторов: увеличение возраста популяции, общий уровень заболеваемости, наличие вредных привычек, состояние окружающей среды, характер и традиции питания, а также генетические особенности населения [3]. Прогноз заболевания напрямую зависит от своевременной диагностики, профилактики осложнений и раннего проведения реваскуляризации миокарда [4]. Несмотря на явный прогресс в современной кардиологии и кардиохирургии, существует риск осложнений после проведения коронарной реваскуляризации. Зачастую, данные осложнения обусловлены активизацией факторов воспаления и прогрессированием атеросклеротического процесса в зоне постановки стента.
В связи с чем, актуальным является вопрос поиска новых биохимических маркеров ранней диагностики осложнений после коронарной реваскуляризации [5].
Одним из направлений современной биохимии является определение роли внеклеточных пуринов в развитии различных патологических состояний. Основными пуриновыми основаниями являются аденин и гуанин. Ксантин и гипоксантин являются интермедиатами в процессах метаболизма аденина и гуанина. Конечным продуктом катаболизма пуринов является окисленное пуриновое основание — мочевая кислота.
Свое действие на клетки пурины осуществляют при активации специфических рецепторов. Рецепторы к пуринам широко представлены в клетках кровеносных сосудов, сердца и других органах [6]. В частности, различные типы P2Y-рецепторов обнаружены в здоровом сердце и при развитии сердечной недостаточности, что подтверждает их роль в функционировании миокарда [7,8]. Кроме того, по результатам ряда исследований, инициатором асептичекого воспаления является гиперурикемия [9,10]. Отмечена способность гиперурикемии оказывать неблагоприятное влияние на систему гемостаза и сосудистую стенку [11].
Цель исследования - оценить динамику изменений продуктов катаболизма пуринов в плазме крови больных с острым коронарным синдромом до и после проведения стентирования коронарных артерий.
Материалы и методы. Проведено определение содержания интермедиатов пуринового обмена: гуанина, гипоксантина (ГКс), аденина, ксантина (Кс) и мочевой кислоты (МК) в плазме крови. Всего обследовано 35 больных в возрасте от 40 до 75 лет, которые были госпитализированы в Областной кардиохирургический центр г. Караганды с клиникой острого коронарного синдрома (ОКС). Изменение концентрации пуринов плазмы оценивалось в динамике: непосредственно перед стентированием и через трое суток после него. Из исследования были исключены пациенты, страдающие сахарным диабетом, хроническими обструктивными заболеваниями легких, подагрой, хронической ревматической болезнью сердца, с формированием клапанных пороков, онкологическими заболеваниями, а так же больные, имеющие выраженные нарушения функции почек.
Группу контроля составили условно здоровые лица аналогичного возраста в количестве 35 человек. В качестве материала исследования использовалась венозная кровь. Метаболиты пуринового обмена определяли по методу Орешникова Е.В. и соавторов (2008г) [5]. Концентрацию продуктов катаболизма пуриновых оснований выражали в единицах экстинкции (ед. экст.), МК - в мкмоль/л.
Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA версия 8.0 с учетом вычислительных методов, рекомендуемых для биологии и медицины. Анализ полученных данных включал расчет средней арифметической вариационного ряда (M) и ее ошибки (m). Достоверность наблюдаемых различий определяли методом парного t-теста с использованием t-коэффициента Стьюдента.
Результаты и обсуждение. При оценке катаболитов пуринового обмена у больных с ОКС до стентирования и на 3-и сутки после стентирования в сравнении с контрольной группой были установлены статистически достоверные различия (Таблица 1).

Таблица 1 - Средние значения (стандартное отклонение) показателей пуринового обмена плазмы у больных с ОКС до стентирования, на 3-и сутки после стентирования и группе контроля

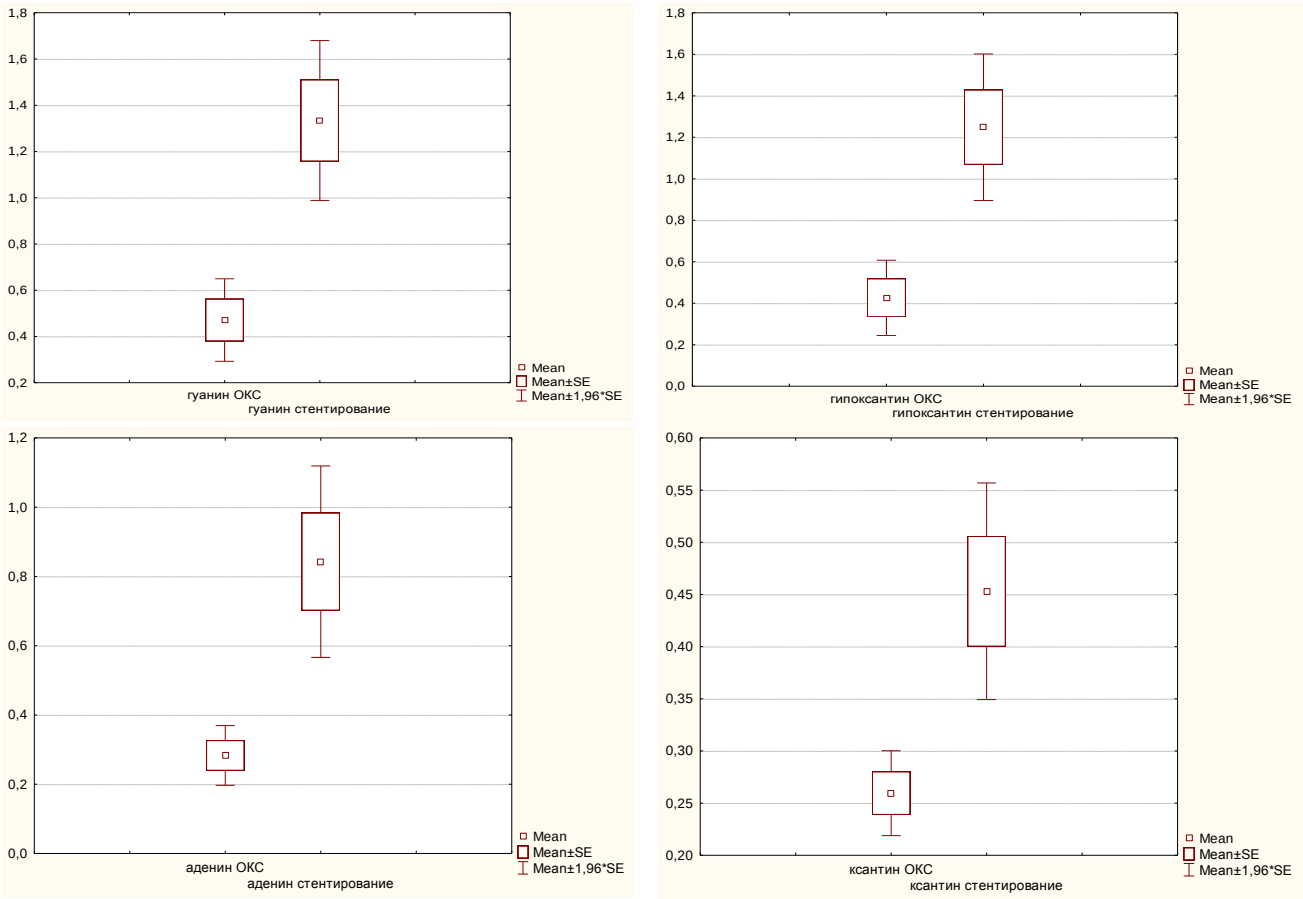
	Mean (standard deviation) ОКС до стентирования	Mean (standard deviation) 3-и сутки после стентирования	Mean (standard deviation) гуппа контроля
гуанин	0,47 (0,53)*	1,33 (0,96)*	0,14 (0,04)*
ГКс	0,42 (0,54)*	1,24 (0,99)*	0,12 (0,04)*
аденин	0,28 (0,26)*	0,84 (0,77)*	0,1 (0,04)*
Кс	0,26 (0,12)*	0,45 (0,29)*	0,14 (0,06)*
МК	0,28 (0,09)*	0,36 (0,14)*	0,16 (0,05)*
* - статистически достовеные различия по критерию Стьюдента для независимых выборок (p<0,05)			

Отмечено явное повышение концентрации гуанина, гипоксантина, аденина, ксантина и мочевой кислоты плазмы в исследуемых временных периодах в сравнении с контрольной группой.

В образцах плазмы, взятой у больных с ОКС до стентирования отмечена тенденция к увеличению содержания гуанина (p-0,001), гипоксантина (p-0,002) аденина (p-0,0003), ксантина (p-0,000003) и мочевой кислоты (p-0,000001) относительно верхнего предела физиологической нормы.

В образцах плазмы, взятой у тех же больных на 3-и сутки после стентирования, так же отмечена тенденция к увеличению содержания гуанина (p-0,000001), гипоксантина (p-0,000001) аденина (p-0,0000001), ксантина (p-0,000001) и мочевой кислоты (p-0,0000001) относительно верхнего предела физиологической нормы.

При оценке динамики изменения концентрации катаболитов пуринового обмена установлена тенденция к повышению их концентрации на 3-и сутки после проведения стентирования. Результаты представлены на рисунке 1.



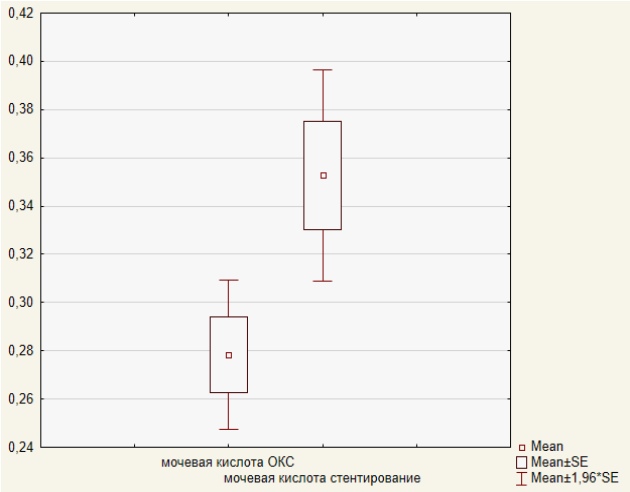


Рисунок 2 - Динамика изменения концентрации пуринов плазмы

Наметившаяся тенденция к повышению катаболитов пуринового обмена в плазме крови больных с ОКС может быть обусловлена рядом механизмов, составляющих патогенез данного патологического процесса. Прежде всего их выходом в плазму крови в результате повреждения клеток при строй ишемии миокарда. Другой причиной может быть нарушение обратного транспорта пуриновых нуклеотидов и интермедиатов их катаболизма в клетки, что обусловлено нарушением захвата их специфическими рецепторами на мембранах клеток. Развитию острого коронарного синдрома с подъёмом сегмента ST предшествуют процессы, приводящие к дестабилизации атеросклеротической бляшки. Подобная бляшка, которую принято называть инфаркт-связанной, чаще имеет необструктивный характер, то есть не приводит к значимому нарушению коронарного кровотока. Нестабильная бляшка бывает обильно инфильтрирована воспалительными клетками, способствующими повреждению фиброзной капсулы. В результате разрыва атеросклеротической бляшки или эрозии на её поверхности высвобождаются индукторы агрегации тромбоцитов (коллаген и другие вещества), тканевой фактор и лавинообразно запускается тромбообразование. В условиях воспаления, метаболического дистресса большое количество пуриновых метаболитов высвобождается во внеклеточную среду нейтрофилами, эндотелиальными клеткам и активированными макрофагами. Что и объясняет повышение концентрации пуриновых катаболитов в плазме. АДФ, который высвобождается тромбоцитами, после дефосфорилирования также вносит существенный вклад в увеличение уровня внеклеточных пуринов [12,13].

Значительное повышение концентрации катаболитов пуринового обмена после проведения стентирования может быть обусловлено развитием асептического воспаления в зоне постановки стента, что также сопровождается миграцией факторов воспаления в стентированный участок коронарной артерии.

Выводы. Анализ полученных данных показал перспективность дальнейших исследований участия внеклеточных пуринов в механизмах развития и прогрессирования ишемической болезни сердца. При остром коронарном синдроме, катаболиты пуринового обмена выступают в роли так называемых “молекул тревоги”. Повышение их концентрации сигнализирует о повреждении клеток сосудистого эндотелия в условиях выраженной гипоксии. Значительное повышение их концентрации после стентирования может являться маркером воспалительной реакции в эндотелии коронарных сосудов в ответ на повреждение при стентировании. Что может провоцировать дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса после коронарной реваскуляризации и способствовать развитию рестеноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Канатбаева А.А. Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник КазНМУ. - 2013. - №2. – С. 88-96.
2 Марченко А.Б., Ларюшина Е.М. Роль N-оксидного триметиламина в патогенезе, диагностике и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний // Медицина и экология. - 2017. - №1. - С. 41-47.
3 В.Б. Симоненко, И.А. Борисов, А.Н. Блеткин и др. Реваскуляризация миокарда: аортокоронарное шунтирование или стентирование? // Клиническая медицина. – 2008. - №3. - С. 13-17.
4 Бокерия Л.А. и др. Стентирование при лечении больных ИБС с поражением ствола левой коронарной артерии // Бюллетень НЦССХ им. Бакулева. – 2006. - №3. -С. 49-50.
5 Орешников Е.В., Гунин А.Г., Мадьянов И.В. и др. Пурины крови и ликвора во время беременности // Проблемы репродукции. - 2008. - №6. - С. 74 - 80.
6 Offermanns S. Activation of the platelet through G protein-coupled receptors // Circ. Res. - 2006. - №99(12). - P. 1293-1304.
7 Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения // Кардиология. - 2010. - № 6. - С. 4 - 21.

8 Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // Терапевтический архив. - 2005. - №6. -С. 87 - 92.
9 Schiepati A., Remuzzi G. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implications // Kidney Int. -2004. - №68. -P. 7-10.
10 U.S. Renal Data System. USRDR 2004 Annual Data Report, Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. - 2004. – 145 p.
11 Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений // Рус мед журн. - 2002. - № 10. - С. 431—437.
12 Eltzschig H.K., Thompson L. F., Karhausen, et al. Endogenous adenosine produced during hypoxia attenuations of neutrophil accumulation: coordination by extracellular nucleotide metabolism // Blood. - 2004. - №104. - P. 3986-3992.
13 Eltzschig H.K., Macmanus C.F., Colgan S.P. Neutrophils as sources of extracellular nucleotides: functional consequences at the vascular interface // Trends Cardiovasc. Med. - 2008. - №18. - P. 103-107.

О.А. Вистерничан[1], Д.Ж. Тайжанова[1], Л.Е. Муравлёва[2], А.Г. Магзумов[3], П.В. Богославский[3]
[1]*Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, №1 ішкі аурулар кафедрасы, Қарағанды, Қазақстан*
[2]*Қарағанды мемлекеттік медицина университеті биологиялық химия кафедрасы, Қарағанды, Қазақстан*
[3]*Қарағанды облыстық кардиохирургиялық орталығы, Қарағанды, Қазақстан*

ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫ СИНДРОММЕН НАУҚАСТАРДА ПУРИНДІК АЛМАСУ КАТАБОЛИТТЕРІН БАҒАЛАУ

Түйін: Мақалада жедел коронарлы синдроммен науқастарда стенттеу алдында және стенттеуден кейінгі 3-ші тәуліктегі қан сарысуындағы пуриндік негіздердің катаболизмін бағалау нәтижелері көрсетілген. Бақылау тобымен салыстырғанда уақытша кезеңде зерттелушілерде қан сарысуында зәр қышқылының және ксантин, аденин, гипоксантин, гуанин концентрациясының айқын жоғарлауы байқалды.
Бақылау барысында олардың концентрациясының жоғарлауы арықарай стенттеу жасалған аймақта атеросклероздық үрдістің үдеуіне белгі береді, ол өз кезегінде рестеноздың түзілуіне әсер етуі мүмкін.
Түйінді сөздер: пуриндік алмасу катаболиттері, жедел коронарлы синдром, стенттеу.

O.A. Visternichan[1], D.Zh. Taizhanova[1], L.E. Muravlyova[2],
A.G. Magzumov[3], P.V. Bogoslavsky[3]
[1]*Karaganda State Medical University, Internal Diseases Department № 1, Karaganda, Kazakhstan*
[2]*Karaganda State Medical University, Department of Biological Chemistry, Karaganda, Kazakhstan*
[3]*Karagandy Regional Cardiosurgery Center, Karaganda, Kazakhstan*

EVALUATION OF PURINE CATABOLITES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Resume: The article presents the results of the purine catabolism evaluation in the plasma of patients with acute coronary syndrome before stenting and on the 3rd day after it. Marked elevation in the concentration of guanine, hypoxanthine, adenine, xanthine, and uric acid plasma in the study time periods compared with the control group was determined.
Elevation of their concentration in the dynamics may be the signal of further progression of the atherosclerotic process in the stented zone, which may contribute to the formation of coronary restenosis.
Keywords: catabolites of purine metabolism, acute coronary syndrome, stenting.