Зүрхний цочмог шигдээстэй өвчтөнд стент тавьсны дараах үрэвслийн биомаркерын өөрчлөлт

Д.Билгүүн[1], Н.Баасанжав[2], Д.Пүрэвсүрэн[3], Т.Баярраа[4], З.Лхагвасүрэн[5]

[1]Яаралтай тусламжийн төв
[2]Ач АУИС
[3]Мед аналитик лаб
[4]АУХ
[5]ШУГТЭ
Цахим шуудан: damdindorjbilguun@gmail.com, Утас:88294445

Түлхүүр үг:

Зүрхний цочмог шигдээс
Стент
Үрэвсэл
Биомаркер

Товч утга: Зүрх судасны эмгэг нь сүүлийн 10 жилд хүн амын өвчлөл, нас баралтын тэргүүлэх шалтгааны нэг болж тасралтгүй нэмэгдсээр байна. Стент нь гадны биет учраас судас хатуурлын өөрчлөлттэй титмийн судсанд үрэвслийн цитокин, хемокин, адгезийн молекул, цочмог үеийн уургийг чөлөөлж эндотелийн давхарга гэмтэхэд хүргэдэг. Манай оронд ЗЦШ-ийн дараа титэм судсан дотуурх оношилгоо (ТСДО), ТСДЭ хийлгэж, стент тавиулсан өвчтөнд стентийн дараах үрвэслийн хариу урвалыг судалсан судалгаа байхгүй байгаа нь уг судалгааг хийх үндэслэл болсон. **Зорилго:** Зүрхний булчингийн цусны урсгалыг сэргээж, эмтэй стент тавьсны дараах үрэвслийн хариу урвалын өөрчлөлтийг судалах. **Арга, аргачлал:** Судалгаанд П.Н.Шастины улсын гуравдугаар төв эмнэлгийн ангиографийн оношилгоо-эмчилгээний тасагт (АОЭТ), ЗЦШ-н улмаас хэвтэж ТСДЭ хийлгэн эмийн бүрхүүлтэй 78 стент тавиулсан 70 хүртэлх насны 60 (45 эрэгтэй, 15 эмэгтэй) өвчтөнг судалгаанд хамруулав. **Үр дүн:** Судалгааны үр дүнгээс харахад хагалгааны өмнө бүх өвчтний 50%-д өндөр мэдрэг СРБ-н түвшин 2 мг/л-м илүү байлаа. Стент тавьсны дараа өндөр мэдрэг СРБ статистикын ач холбогдолтой ихэссэн. Стент тавихад TNF, ИЛ-1-н түвшинд статистикын ач холбогдолтой өөрчлөлт илрээгүй. **Дүгнэлт:** Эмийн бүрхүүлтэй стент тавьж титмийн цусны урсгалыг сэргээхэд үрэвслийн зарим маркерын (өндөр мэдрэг СРБ, IL-6,) түвшин ихэсч байна. Эдгээр маркер нь эмтэй стент тавьсны дараа эрт үед нарийсал үүсэхийг магадлахгүй боловч эмийн бүрхүүл нь антипролифератив үйлчлэлээ алдах алсын үед стентийн бөглөрөл үүсэхийг магадлаж болох юм. Энэ нь хагалгааны дараах хүндрэлийн өндөр эрсдэл бүхий өвчтнийг хянаж байх шаардлагыг гэрчилж байна.

Үндэслэл: Зүрх судасны эмгэг нь сүүлийн 10 жилд хүн амын өвчлөл, нас баралтын тэргүүлэх шалтгааны нэг болж тасралтгүй нэмэгдсээр байна. ДЭМБ-ын мэдээгээр дэлхий жил бүр 17.5 сая хүн нас барж нийт нас баралтын 31% нь зүрхний шалтгаант нас баралт байна. 2004 онд дэлхийн хүн амын нас баралтын эхний байрыг зүрхний ишеми өвчин 12.2%-иар эзэлж байсан бол 2030 он гэхэд 14.2% болж өсөх бөгөөд тэргүүлсэн хэвээр байна гэж ДЭМБ-аас тооцолжээ.

Зүрхэнд стент тавих эмчилгээ хийгдэж эхэлснээр зүрхний ишеми өвчний эмчилгээний хэлбэр эрс өөрчлөгдсөн. Зүрхний цочмог шигдээстэй (ЗЦШ) өвчтний эмчилгээнд сүүлийн жилүүдэд эмийн бүрхүүлтэй стент (drug-eluting stents (DES) өргөнөөр нэвтэрч байгаа ч стентийн нарийслын асуудал бүрэн төгс шийдэгдээгүй байсаар байна. Эмийн бүрхүүлтэй стент нь металл стенттэй (bare-metal stents (BMS) харьцуулахад стентийн нарийслын давтамжийг эрс бууруулсан боловч титэм судсан дотуурх эмчилгээний (ТСДЭ-PCI) дараа, эмчилгээ хийлгэсэн өвчтний 7–13%-д стентийн нарийсал бөглөрөл үүсч байна.[1]

Стент нь гадны биет учраас судас хатуурлын

өөрчлөлттэй титмийн судсанд үрэвслийн цитокин, хемокин, адгезийн молекул, цочмог үеийн уургийг чөлөөлж эндотелийн давхарга гэмтэхэд хүргэдэг. Туршилтын судалгаагаар тухайн хэсгийн ба системийн үрэвсэл нь неоинтимийн өсөлтийг зохицуулж стентэд нарийсал үүсэх явц, стентийн бөглөрөлтийн эмгэг жамд гол үүрэг гүйцэтгэдэг.[2]

Манай оронд ЗЦШ-ийн дараа титэм судсан дотуурх оношилгоо (ТСДО), ТСДЭ хийлгэж, стент тавиулсан өвчтөнд стентийн дараах үрвэслийн хариу урвалыг судалсан судалгаа байхгүй байгаа нь уг судалгааг хийх үндэслэл болсон.

Зорилго: Зүрхний булчингийн цусны урсгалыг сэргээж, эмтэй стент тавьсны дараах үрэвслийн хариу урвалын өөрчлөлтийг судалах.

Арга, аргачлал: Судалгаанд П.Н.Шастины Улсын Гуравдугаар Төв эмнэлгийн Ангиографийн оношилгоо-эмчилгээний тасагт (АОЭТ), ЗЦШ-н улмаас хэвтэж ТСДЭ хийлгэн эмийн бүрхүүлтэй 78 стент тавиулсан 70 хүртэлх насны 60 (45 эрэгтэй, 15 эмэгтэй) үйлчлүүлэгчдийг хамруулав. Судалгаанд хамрагдагсадын дундаж нас 59 ±10 байлаа.

Судалгаанд хамруулах шалгуур:

- Зүрхний бахын цочмог өвдөлт
- Тропонин I >0.01-с дээш
- Зүрхний цахилгаан бичлэгт (ЗЦБ) “ST” өргөгдсөн

Судалгаанаас хасах шалгуур:

- Зүрхний булчингийн үрэвсэл,
- Хавдар
- Цусны өвчтэй
- Зүрхний дутагдал үйл ажиллагааны алдагдалын III-IV зэрэгтэй
- Элэг бөөрний дутагдалтай
- Сүүлийн 6 сард ямар нэгэн үрэвсэлт өвчнөөр өвчилсөн.

Бүх өвчтөнд ТСДО-ТСДЭ-ний өмнө клопидогрел 75 мг, аспирин 100 мг уулгасан. Эмтэй стент тавьсны дараа бүх өвчтөн жилийн турш клопидогрел 75 мг, аспирин 100 мг өдөр бүр хэрэглэсэн. Өвчний эмнэлзүйн ерөнхий шинж байдлыг хүснэгт 1-д харуулав.

Хүснэгт 1. Өвчтний эмнэлзүйн ерөнхий байдал

Ерөнхий үзүүлэлт		Өвчтний тоо (n=60)
Нас		59 ± 10
Эрэгтэй		45 (75 %)
Эмэгтэй		15 (25%)
Стентийн нарийсал		5 (8.3 %)
Артерийн даралт ихсэлт		48 (80 %)
Чихрийн шижин		25 (41 %)
Тамхидалт		40 (66.6 %)
БЖИ (кг/м^2)		29.7 ± 3.7
ШЗ (%)		52 ± 7
Хэрэглэсэн эм	АСК	60 (100 %)
	Клопидогрель	60 (100 %)
	Статин	45 (75 %)

Өвчтний ангиографийн шинж байдалыг хүснэгт 2-т харуулав.

Хүснэгт 2. Өвчтөнд илэрсэн судасны гэмтэл

Үзүүлэлт	Судас болон стентийн тоо	Өвчтний тоо (n=60)
	1 судас	12
Гэмтсэн судасны тоо	2 судас	10
	3 судас	38
Стентийн хэлбэр	DES	60
	1 стент	30
Тавьсан стент	2 стент	24
	3 стент	6
Стентийн урт (мм)		20.2 ± 7.77
Стентийн голч (мм)		2.67 ± 0.37

Лабораторын шинжилгээ: Бүх өвчтөнд стент тавихын өмнө, хагалгааны дараа 1 сар, 1 жил болоод үрэвслийн 4 маркерын шинжилгээг (өндөр мэдрэг СРБ, TNF, IL 1, IL 6) хийсэн. ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-г Elisa-ийн болон иммунотурбидиметрийн аргаар “Reader”, “HumaStar-80” биохимийн бүрэн автомат анализатораар шууд уншуулж гаргадаг. Өндөр мэдрэг СРБ-г иммунотурбидиметрийн аргаар Sapphire-400 (Япония) анализатороор тодорхойлсон.

Статистик боловсруулалт: Судалгааны үед хийгдэх бүх лабораторийн үзүүлэлтүүдийн статистик боловсруулалтыг SPSS 17.0 программ ашиглан гүйцэтгэж дестриктив болон нарийвчилсан статистик шинжилгээ хийлээ. Шинжилгээ ба хэмжилтийн тоон үзүүлэлтүүдийг дундаж ба стандарт хазайлтаар гарган харьцуулав.

Стент тавихын өмнөх ба дараах ялгааг тооцохдоо хэрэв хэвийн тархалттай тоон үзүүлэлт бол үл хамааралт түүврийн Т тест, категори үзүүлэлт бол хи-квадрат тестийг тус тус ашиглалаа.

Үр дүн: Судалгааны үр дүнгээс харахад хагалгааны өмнө бүх өвчтний 50%-д өндөр мэдрэг СРБ-н түвшин 2 мг/л-м илүү байлаа. Стент тавьсны дараа өндөр мэдрэг СРБ статистикын ач холбогдолтой ихэссэн. Стент тавихад TNF, ИЛ-1-н түвшинд статистикын ач холбогдолтой өөрчлөлт илрээгүй. Харин стент тавьсны дараа) ИЛ-6-н түвшин статистик ач холбогдолтой нэмэгдсэн (p = 0.007) (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Стент тавихын өмнөх ба дараах үрэвслийн маркерын өөрчлөлт.

Үзүүлэлт	Хугацаа	Медиан	Перцентил		P1
			25	75	
THF, пг/мл	Өмнө	1.41	0.31	4.55	0.22
	Дараа (1 сар)	1.22	0.48	3.32	0.16
	Дараа (1 жил)	1.11	0,28	1.15	0.11
Өндөр мэдрэг СРБ, мг/л	Өмнө	2.26	0.75	6.00	0.055
	Дараа (1 сар)	4.07	2.24	6.13	0.029
	Дараа (1 жил)	1.17	2,03	3.15	0.007
ИЛ-1, пг/мл	Өмнө	0.32	0.27	0.49	0.27
	Дараа (1 сар)	0.29	0.24	0.49	0.31
	Дараа (1 жил)	0.24	0.2	0.42	0.29
ИЛ-6, пг/мл	Өмнө	2.38	1.48	7.12	0.005
	Дараа (1 сар)	6.64	2.98	9.58	0.007
	Дараа (1 жил)	2.21	2.45	8.45	0.006

Хэлцэмж: Титэм судсанд стент тавихад судасны хана механикаар гэмтэн тухайн хэсэгт үрэвслийн урвал үүсч, түүнд нь эндотелийн ба гөлгөр булчингийн эс, тромбоцит, нейтрофил, моноцит, лимфоцит хамрагддаг.

Эдгээр эсийн ялгаруулдаг молекул нь гэмтлийн хариуд эсийн ба молекулын гинжин урвалыг идэвхжүүлснээр үрэвслийн явцыг хянадаг.[5] Гэвч ийм хариу урвалын зохицуулалт алдагдахад артерийн судасны хананы өөрчлөлт, неоинтимийн ургалтад хүргэн стентийн нарийсалд хүргэнэ.[6]

DES нь неоинтимийн өсөлтөд нөлөөлдөг боловч реэндотелизац ба судасны хананы нөхөн сэргэлтийг удаашруулан хагалгааны дараах хожуу үед стент тавьсан хэсэгт бүлэн үүсэх боломжийг ихэсгэж болдог байна.[7, 8]

Туршилтын судалгаагаар стент тавьсан хэсэгт үрэвслийн эсийн идэвхижил ихээр илэрч байгаа нь неоинтимийн өсөлт, стент нарийслын явцад гол үүрэг гүйцэтгэж байж болох юм.[9] Идэвхжсэн макрофагийн ялгаруулдаг ИЛ-1 ба ИЛ-6 нь өндөр мэдрэг СРБ мэтийн цочмог үеийн уургийн ялгаралтыг зохицуулагч том хүчин зүйл юм.[10, 11]

Өндөр мэдрэг СРБ нь метал стент тавиулсан өвчтний эмнэлзүй ТСДЭ-ний үр дүнг магадлаж байж болох юм.[1,12,13]

Метал стент тавиулсан 2747 өвчтнийг хамруулсан 8 мета анализ судалгаагаар СРБ-г суурь өндөр байх нь стент нарийсах магадлалыг тодорхойлогч хүчин зүйл болж байгааг харуулсан.[14] Zurakowski A нар өндөр мэдрэг СРБ ихэсссэн (> 2.86 мг/л), ИЛ-6 (> 6.24 пг/мл), ИЛ-10 (< 1.7 пг/мл) байхад метал стент тавиулсан өвчтөнд хожуу үед нарийсал үүсэх магадлал байгааг тогтоосон.[15]

Бид судалгаагаараа эмтэй стент тавихын өмнөх ба дараах үеийн үрэвслийн маркерын түвшинг үнэлсэн. Судалгааны үр дүнд хагалгааны дараах сарын дотор өндөр мэдрэг СРБ ба ИЛ-6-н түвшин статистикын ач холбогдолтой нэмэгдэж байгааг тогтоосон.

Эдгээр үзүүлэлтийн хооронд эерэг хүчтэй корреляц байгааг илрүүлсэн (r = 0.74, p = 0.01). Эмтэй стент тавьсны дараа системийн үрэвсэл ба стент нарийслын хоорондох харилцаа холбоо маргаантай хэвээр, харин стентийн бөглөрөл ба өндөр мэдрэг СРБ-н хооронд холбоо байгааг сүүлийн судалгаанууд харуулж байна.

Park D (2007) нарын судалгаагаар DES тавиулсан 1650 өвчтний дунд өндөр мэдрэг СРБ-н суурь түвшнээс хамаарсан стентийн нарийсал бөглөрлийн давтамжийн ихсэлтийг илрүүлж чадаагүй.[2] Тогтвортой ба тогтворгүй бах бүхий 301 өвчтөнд метал ба эмийн бүрхүүлтэй стент тавиулсан өвчтнийг судалсан Dibra A. Нарын судалгаагаарl.[17] Эмийн бүрхүүлтэй стент тавигдсан бүлгээс метал стент тавигдсан бүлэгт хагалгааны дараа өндөр мэдрэг СРБ-н түвшин илүү өндөр байгаа нь стент нарийсалыг тодорхойлогч хүчин зүйл болсоныг харуулсан.

Дүгнэлт: Эмийн бүрхүүлтэй стент тавьж титмийн цусны урсгалыг сэргээхэд үрэвслийн зарим маркерын (өндөр мэдрэг СРБ, IL-6) түвшин ихэсч байна. Өндөр мэдрэг СРБ ба ИЛ-6-н хооронд хүчтэй эерэг корреляц илэрсэн. Эдгээр маркер нь эмтэй стент тавьсны дараа эрт үед нарийсал үүсэхийг магадлахгүй боловч эмийн бүрхүүл нь антипролифератив үйлчлэлээ алдах алсын үед стентийн бөглөрөл үүсэхийг магадлаж болох юм. Энэ нь хагалгааны дараах хүндрэлийн өндөр эрсдэл бүхий өвчтнийг хянаж байх шаардлагыг гэрчилж байна. Үүнтэй холбоотойгоор стент тавьсны дараа үрэвслийн маркерын гүйцэтгэх үүргийн талаарх судалгааг цаашид үргэлжлүүлэн судлах шаардлага урган гарч байна.

Ном зүй:

1. Stettler C, Wandel S et al. outcomes associated with drug eluting and bare metal stents: a collaborative network meta-analysis. Lancet. 2007;370:937-48
2. Park DW, Lee CW et al. Prognostic impact of preprocedural C reactive protein levels on 6 month angiographic and 1 year clinical outcomes after drug eluting stent implantation. Heart 2007;93:1087-92
3. Ridker PM. Clinical application of C reactive protein for car-

diovascular disease detection and prevention. Circulation 2003;107:363-9
4. Tiutiuzas K, Colombo A at al. Inflammation and restenosis after PCI. Eur Heart J. 2004;25:1679-87
5. Kornowski R., Hong M.K et al. In-stent restenosis contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. J. Am. Col. Cardiol. 1998;91:1987-95
6. HanssonGK. Inflammation. Atherosclerosis and coronary artery disease. N. Engl. J.Med. 2005352:1685-95
7. Hajo Y. Ikeda U. et al: Interleukin 6 expressin in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for risk restenosis. Heart. 2012;84:83-7

Changes in inflammatory biomarkers after stent placement in patients with acute myocardial infarction

Bilguun D[1], Baasanjav N[2], Purevsuren D[3], Bayaraa T[4] Lkhagvasuren Z[5]

[1]Emergency center
[2]Ach Medical University
[3]Med Analytical Lab
[4]Institute of Medical Sciences
[5]Shastin Third Central Hospital of Mongolia
E-mail:damdindorjbilguun@gmail.com, Tel: +976 88294445

Objective: The objective of our study was to evaluate the impact of coronary angioplasty and stenting on inflammatory biomarkers in STEMI patients.
Materials and Methods: The study included 60 patients who were implanted with 78 drug-eluting stents (drug-eluting stents (DES). Immediately before and 24 hours after, 1 month after, 1 year after implantation of the stent in the patient's serum were determined: C-reactive protein by highly sensitive method (hsCKP), and theproinflammatory cytokines: tumor necrosis factor - alpha (TNF-a), interleukin- IE-1, IE-6.
Results: The results of the study showed that in 50% of all patients before surgery, the level of hypersensitivity CRP was more than 2 mg / l. After stent placement, high-sensitivity CRP increased statistically. No statistically significant changes in TNF or IL-1 levels were detected during stent placement.
Conclusion: Coronary angioplasty and DES implantation were accompanied by an increase of inflammatory biomarkers (hsCRP, IE-6). Determination of markers of the inflammatory response in DES implantation may be useful to identify patients prone to a higher risk of complications after myocardial revascularisation, as well as for the prevention of ischemic events in the long term.

Keywords: Acute myocardial infarction, stents, inflammation, biomarkers