

Новые возможности иммунологической диагностики обострений ишемической болезни сердца

Давыдов С.И., Тарасов А.А., Емельянова А.А., Киселева М.А., Бабаева А.Р.*

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Цель. Оценить диагностическую информативность иммунологических маркеров дисфункции эндотелия (ЭД) при различных формах ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование были включены 455 больных с различными формами ИБС. Контрольная группа (КГ) включала 70 лиц без клинических признаков ИБС. Для количественной оценки содержания антител к *Chlamydia pneumoniae* (Ср), сульфатированным гликозаминогликанам (с-ГАГ), коллагену (К) и гиалуроновой кислоте (ГК) в сыворотках крови использовали твердофазный иммуноферментный анализ.

Результаты. В группе (гр.) больных с острым коронарным синдромом (ОКС) средний показатель уровней антител к Ср, с-ГАГ, К и ГК оказался достоверно выше, чем в гр. больных хронической ИБС и у лиц КГ. В гр. больных инфарктом миокарда (ИМ) была выявлена достоверная связь между уровнем тропонина I (Тр I), МВ фракции креатинфосфокиназы (МВ КФК) и содержанием антител к с-ГАГ и К, а также между уровнем С-реактивного белка (СРБ) и антител к К и ГК. При ОКС с подъемом ST определение антител к компонентам соединительной ткани и Ср не

уступило определению уровня СРБ, Тр I и активности МВ КФК, достоверно превосходя по чувствительности данные эхокардиографии (ЭхоКГ). При ОКС без подъема ST определение уровня антител обладало не меньшей чувствительностью, чем электрокардиография, определение СРБ, будучи более достоверным, чем активность МВ КФК и данные ЭхоКГ, лишь уступая количественному определению Тр I. При нестабильной стенокардии (НС) определение уровня антител к компонентам соединительной ткани и Ср достоверно превосходило по чувствительности большинство общепринятых методов диагностики ОКС.

Заключение. Патогенетические механизмы, лежащие в основе ОКС, тесно связаны с развитием специфических аутоиммунных реакций. Обнаруженные иммунологические нарушения могут быть использованы в качестве объективных маркеров обострений ИБС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, воспаление, иммунологические маркеры.

Поступила 30/08-2010

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 49-53

New perspectives in immunological diagnostics of coronary heart disease

Davydov S.I., Tarasov A.A., Emelyanova A.L., Kiseleva M.A., Babaeva A.R.*

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Aim. To assess the diagnostic value of immunological markers of endothelial dysfunction (ED) in various clinical variants of coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The study included 455 patients with various clinical variants of CHD. The control group (CG) included 70 individuals without clinical CHD symptoms. Solid-phase immunoenzymatic method was used for measuring the serum titres of *Chlamydia pneumoniae* (Cp), sulphated glycosaminoglycans (s-GAG), collagen (C), and hyaluronic acid (HA) antibodies.

Results. In patients with acute coronary syndrome (ACS), mean titres of Cp, s-GAG, C, and HA antibodies were significantly higher than in patients with chronic CHD or CG participants. Among patients with myocardial infarction (MI), the levels of troponin I (TrI) and MB-creatin phosphokinase (MB-CK) significantly correlated with the titres of s-GAG and C antibodies, while the levels of C-reactive protein (CRP) were linked to the titres of C and HA antibodies. In ACS with ST segment elevation,

the measurement of Cp, s-GAG, C, and HA antibodies was comparable to the measurement of CRP, TrI, or MB-CK activity, being significantly more sensitive than echocardiography (EchoCG). In non-ST ACS, immunological parameters were as sensitive as electrocardiography or CRP measurement, more reliable than MB-CK activity measurement or EchoCG, and slightly less reliable than TrI measurement. In unstable angina pectoris (UAP), immunological analysis was significantly more sensitive than the majority of the standard diagnostic methods.

Conclusion. Pathogenetic mechanisms of ACS are closely related to the development of specific autoimmune reactions. The assessed immunological parameters could be used as objective markers of acute CHD variants.

Key words: Acute coronary syndrome, inflammation, immunological markers.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 49-53

Актуальность проблемы коронарной болезни сердца (КБС) определяется растущей заболеваемостью ишемической болезнью сердца (ИБС), высокой смертностью, ростом инвалидизации трудоспособного населения, а также трудностями своевременной и дифференциальной диагностики обострений ИБС [5,6]. Наиболее опасным является период обострения ИБС, который обозначается термином “острый коронарный синдром” (ОКС) и включает в

себя нестабильную стенокардию (НС) и инфаркт миокарда (ИМ) [1].

В основе различных клинических вариантов ОКС лежит единый патоморфологический процесс, заключающийся в тромбозе коронарной артерии (КА) вследствие нестабильности атеросклеротической бляшки (АБ) и дисфункции эндотелия (ДЭ) [2]. Особое внимание привлекают иммунологические аспекты патогенеза ОКС. Обнаружена аутосенсibilизация

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: arbabaeva@list.ru

Тел.: 8 (8442) 38 77 30

[Давыдов С.И. – доцент кафедры, Тарасов А.А. – ассистент кафедры, Емельянова А.А. – ассистент кафедры, Киселева М.А. – врач кардиологического отделения МУЗ КБСМП №7 г. Волгограда, Бабаева А.Р. (* контактное лицо) – заведующая кафедрой факультетской терапии].

в отношении собственных атерогенных липопротеинов с выявлением в крови иммунных комплексов, а также признаков аутоиммунного воспаления интимы в зонах атеросклеротического повреждения [6,7]. В настоящее время существуют многочисленные данные о том, что обострение ИБС протекает с выраженной активацией всех факторов и маркеров воспаления, повышенный уровень которых может сохраняться в течение длительного времени [4,6,7].

ЭД сопровождается снижением активности NO-синтазы, усилением вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток (ГМК), адгезии лейкоцитов и усилением окислительного стресса (ОС) [6,8,14,16]. Активация ГМК приводит к увеличению продукции коллагена, протеогликанов, включая гликозаминогликаны, которые непосредственно участвуют в процессах, связанных с повреждением АБ и последующим тромбозом. При этом происходит нарушение нормальной структуры их молекул, “обнажаются” скрытые ранее антигенные детерминанты, нарушается проницаемость сосудистой стенки, что делает возможным контакт компонентов соединительной ткани с иммунокомпетентными клетками и последующей выработкой антител [4]. Одной из наиболее вероятных причин повреждения клеток эндотелия считают воздействие внутриклеточных патогенов, к которым относится *Chlamydia pneumoniae* (Ср) [6,8]. Однако до последнего времени для диагностики ОКС не были предложены информативные иммунологические показатели, за исключением С-реактивного белка (СРБ).

С учетом изложенных выше механизмов развития ОКС была проведена исследовательская работа с целью оценки диагностической информативности иммунологических маркеров ЭД при различных формах КБС. В качестве показателей, отражающих процесс развития нестабильности АБ, использовали количественное содержание антител к коллагену, гликозаминогликанам и Ср в крови больных с ОКС.

Материал и методы

В исследование были включены 455 больных ИБС трудоспособного возраста, из них 301 – с диагнозом ОКС и 154 – с хроническими формами ИБС (ХИБС). ОКС был представлен НС (n=106) и острым ИМ (ОИМ) (n=195). Группу (гр.) ХИБС составили пациенты с диагнозом стабильной стенокардии напряжения (ССН), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза. Контрольная группа (КГ) включала 70 лиц без клинических признаков ИБС. Возрастной и половой составы указанных гр. были сопоставимы.

Всем больным проводили стандартные клиническое, лабораторное и инструментальное обследования. Особое внимание обращали на повышение и последующее снижение уровня биохимических маркеров некроза миокарда в крови: сердечного тропонина I (Тр. I), МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ КФК).

Для количественной оценки содержания антител к сульфатированным гликозаминогликанам (с-ГАГ), коллагену (К) и гиалуроновой кислоте (ГК) в сыворотках крови использовали твердофазный иммуноферментный анализ. В качестве антигенов использовали коммерческие препараты К, ГК, ГАГ-полисульфата. Антитела класса IgG к Ср определяли с помощью диагностических наборов производства компании “Savyon” (Израиль).

Для статистической обработки результатов использовались компьютерные программы “Biostat” и “Microsoft Excel - статистика”.

Результаты и обсуждение

Анализ информативности общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных показателей у больных с различными формами ОКС показал следующее (таблица 1).

При всех формах обострений ИБС наиболее чувствительными оказались клинические признаки, такие как особенности болевого синдрома, нарастание явлений СН, вегетативные признаки. При ОКС с подъемом ST (ОК↑ST) с последующим развитием Q-ИМ изменения большинства лабораторных и инструментальных показателей при поступлении отмечались более чем в 2/3 случаев. При ИМ без зубца Q (неQ-ИМ) при поступлении достаточно информативны были ЭКГ-данные, исследование Тр I, активности МВ КФК и уровня СРБ; тогда как в гр. больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКС↓ST), повышение активности МВ КФК, уровня СРБ и “свежие” изменения на ЭКГ отмечались немногим более чем у половины пациентов, и только высокоинформативным было повышение Тр I. Эхокардиография (ЭхоКГ) в диагностическом плане при ОКС↓ST была информативна менее чем у четверти пациентов. При НС большинство лабораторных и инструментальных показателей было изменено менее чем в 25% случаев. Эти данные свидетельствуют о недостаточной информативности общепринятых объективных методов в диагностике НС и диктуют необходимость разработки новых диагностических подходов.

Результаты исследования уровней антител к хламидии, с-ГАГ, К и ГК у больных с ОКС, ХИБС и у лиц без ИБС показали следующее. Сравнение исследованных показателей при различных вариантах ОКС продемонстрировало повышение антител к использованным антигенам во всех группах ОКС по сравнению с КГ (таблица 2).

В гр. больных с ОКС средний показатель уровней антител ко всем указанным антигенам оказался достоверно выше, чем в гр. больных ХИБС и у лиц без клинических проявлений ИБС. Самые высокие показатели отмечены у пациентов с Q-ИМ и неQ-ИМ. При этом содержание антител к с-ГАГ и ГК в сыворотках больных ХИБС и у пациентов без ИБС практически не различалось. В то же время уровень антител к Ср и К у больных ХИБС был достоверно выше, чем в гр. больных без клинических признаков ИБС, что, по-видимому, отражает повреждающее действие хламидийной

Таблица 1

Частота обнаружения изменений клинических, лабораторных и инструментальных данных у больных с ОКС при поступлении (%)

Диагностические признаки	ОКС↓СТ	ОКС↑СТ	НС	неQ- ИМ	Q-ИМ
Боль или дискомфорт за грудиной	83,1±4,9	94,6±3,7	83,9±6,6	80,0±7,3	91,4±4,7
“Свежие” изменения на ST и T	59,3±6,4	100	22,6±7,5	93,3±4,6	94,3±3,9
Повышение Тр I	87,6±3,4	90,1±5,3	1,2±0,7	91,8±2,2	96,3±1,4
Повышение МВ КФК	42,4±6,4	75,7±7,1	16,1±6,6	66,7±8,6	80,0±6,8
Повышение СРП	54,2±6,5	67,6±7,7	29,1±8,2	73,3±8,1	74,3±7,4
Новые зоны гипо- или акинеза по ЭхоКГ	23,7±5,5	40,5±8,1	0	40,0±8,9	48,6±8,4

Таблица 2

Антитела к Ср, с-ГАГ, К и ГК при различных формах ОКС и в КГ

Определяемый показатель	Гр. обследованных					
	ИМ		НС	ХИБС	Без ИБС	
Антитела к Ср (ед/опт.пл.)	1,50±0,07*	p ₁ ; p _{1.1} <0,05	1,18±0,06*	p ₁ ; p _{1.1} <0,05	0,97±0,03	0,78±0,04
	Q-ИМ	неQ-ИМ				
Антитела к с-ГАГ (ед/опт.пл.)	2,67±0,11* p ₂ ; p _{2.1} <0,05	2,36±0,08* p ₂ ; p _{2.1} <0,05	2,20±0,07* p ₂ ; p _{2.1} <0,05	1,96±0,07	1,93±0,08	
Антитела к К (ед/опт.пл.)	3,24±0,17* p ₃ ; p _{3.1} <0,01	2,81±0,16* p ₃ ; p _{3.1} <0,01	2,23±0,19* p ₃ ; p _{3.1} <0,05	1,87±0,14	1,36±0,12	
Антитела к ГК (ед/опт.пл.)	3,69±0,21* p ₄ ; p _{4.1} <0,01	2,75±0,19* p ₄ ; p _{4.1} <0,01	2,40±0,20* p ₄ ; p _{4.1} <0,01	1,80±0,15	1,51±0,09	

Примечание: P₁; P₂; P₃; P₄ – сравнение гр. ОКС с гр. ХИБС; P_{1.1}; P_{2.1}; P_{3.1}; P_{4.1} – сравнение гр. ОКС с гр. без ИБС.

инфекции, а также вовлечение К в иммуновоспалительные реакции, лежащие в основе прогрессирования коронарного атеросклероза. Приведенные результаты согласуются с опубликованными ранее данными [4,6,8,14], в которых прослеживалась связь между коронарным атеросклерозом и обнаружением антигенов хламидий и антител к ним. Они подтверждают гипотезу о возможной связи ИБС с персистирующей хламидийной инфекцией, способствующей повреждению сосудистого эндотелия, либо нарушающей механизмы регуляции его функциональной активности. В последние годы получены доказательства важной роли воспаления в возникновении и развитии атеросклероза и его клинической картины [13,17]. Установлено, что воспалительные и иммунные механизмы, не только принимают участие в патогенезе атеросклероза, но и способствуют разрыву АБ [11,18]. Содержание коллагеновых волокон (основного компонента экстрацеллюлярного матрикса, который определяет прочность фиброзной покрышки) в АБ липидного типа уменьшено. Между рыхло расположенными коллагеновыми волокнами отмечается часто большое количество воспалительных клеточных элементов. Гиперхолестеринемия (ГХС), повышенная концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови играют важную роль в возникновении и поддержании воспалительного процесса. Модифицированные ЛНП рассматриваются как важнейший элемент начала воспалительных изменений в сосудистой стенке. Активация клеточных механизмов воспаления при ОКС происходит с участием разных факторов воспаления. Маркеры воспаления (цитокины, молекулы клеточной адгезии, белки острой фазы) определяются в периферической крови, что отражает воспалительный статус больных с ОКС [3].

Необходимо подчеркнуть, что нарастание антител к Ср, с-ГАГ, ГК происходит в отсутствие признаков повреждения миокарда, т.е. на стадии НС.

Полученные результаты отражают патогенетическую связь между процессом нестабильности АБ и развитием иммунного воспаления в ответ на воздействие экзогенных или эндогенных патогенов. Это представляется особенно важным потому, что в настоящее время из маркеров воспаления наиболее часто в клинической практике определяют уровни СРБ [3,4,9,12]. Известно, что уровень СРБ коррелирует с риском развития неблагоприятных событий (смерть, ИМ, инсульт), с наличием осложненного стеноза у больных с ОКС [9,12] в большей степени, чем с распространенностью атеросклероза в КА. В связи с этим большинство исследователей рассматривают уровень СРБ как показатель нестабильности АБ [3,9,11,12].

В настоящее время установлено, что наряду с гиполлипидемическим действием, статины обладают плеiotропными эффектами, которые реализуются улучшением функции эндотелия, подавлением воспаления в сосудистой стенке, снижении агрегации тромбоцитов и пролиферативной активности КМК, ряде других свойств, механизм которых недостаточен изучен. В гр. НС получали статины 96,2% больных, в гр. Q-ОИМ – 94,8%, в гр. неQ-ОИМ – 96,0%, ХИБС – 84,6%, без ИБС – 68,4% пациентов. Поскольку основная гр. (ОГ) и КГ получали статины, их роль в воздействии на иммуновоспалительный процесс была равнозначна в сравниваемых гр. Более того, в гр. пациентов без ИБС, где частота применения статинов была меньше, частота обнаружения повышенного уровня антител оказалась выше.

Степень корреляции между уровнем аутоантител, антител к Ср и выраженностью клинических признаков ОКС

	Интенсивность боли	Частота приступов	Продолжительность приступов
Антитела к с-ГАГ	0,677	0,525	0,583
Антитела к К	0,642	0,564	0,544
Антитела к ГК	0,647	0,602	0,586
Антитела к Ср	0,540	0,503	0,523

С учетом того, что клинические, инструментальные и лабораторные данные играют важную роль в диагностике различных форм ОКС, была изучена связь между уровнем исследованных антител и наиболее значимыми общепринятыми показателями, а также сравнили информативность использованных иммунологических тестов по сравнению с другими диагностическими методами. Значимость оценки клинических факторов для определения риска смерти и возникновения ИМ была подтверждена результатами исследования PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) [10]. Прогностическое значение определения уровней СРБ и Тр Т оценивали и в исследовании GUSTO IV-ACS (Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes) (7108 больных с ОКС \downarrow ST, не подвергавшихся ранней реваскуляризации). Повышенный уровень СРБ был тесно связан с летальностью в первые 30 сут., но связи с риском развития ИМ в этот же промежуток времени не было. Исходные уровни Тр Т были достоверно связаны с риском как смерти, так и возникновения ИМ. Одновременный учет исходных уровней СРБ и Тр Т уточнял стратификацию риска смерти [15].

В настоящем исследовании между уровнем аутоантител и антител к Ср, с одной стороны, и выраженностью клинических признаков ОКС (интенсивность боли, частота и продолжительность болевых приступов), с другой стороны, выявлена положительная корреляция средней силы (таблица 3).

Из лабораторных показателей в гр. больных ИМ была выявлена достоверная связь между уровнем Тр I, МВ КФК и содержанием антител к с-ГАГ и К, а также между уровнем СРБ и антител к К и ГК.

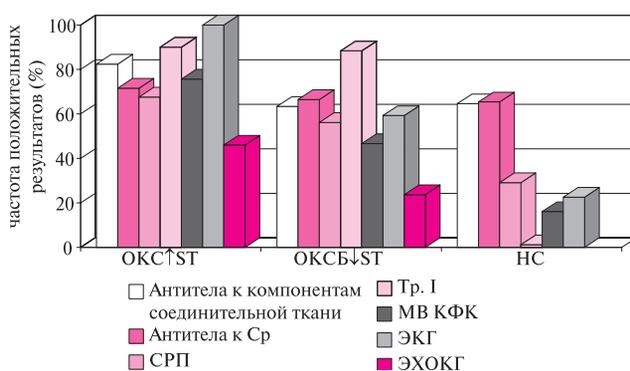


Рис. 1 Сравнительная чувствительность метода определения антител к Ср. и компонентам соединительной ткани при диагностике ОКС.

При сравнении информативности определения антител к Ср и аутоантител к компонентам соединительной ткани с общепринятыми методами объективной диагностики ОКС были получены следующие данные (рисунок 1).

При ОКС \uparrow ST определение антител к компонентам соединительной ткани и Ср не уступило таким методам объективной диагностики, как определение уровня СРБ, Тр I и активности МВ КФК в крови, достоверно превосходя по чувствительности данные ЭхоКГ исследования. При ОКС \downarrow ST определение уровня антител обладало не меньшей чувствительностью, чем ЭКГ-диагностика и определение СРБ в крови, будучи более достоверным, чем исследование активности МВ КФК и данные ЭхоКГ, лишь уступая количественному определению Тр I. При НС определение уровня антител к компонентам соединительной ткани и Ср достоверно превосходило по чувствительности большинство общепринятых методов объективной диагностики ОКС.

Поскольку ОКС является сложным многофакторным процессом, для его диагностики и стратификации рисков может быть полезным использование нескольких биохимических маркеров, отражающих соответствующие патогенетические звенья.

Заключение

Патологические механизмы, лежащие в основе ОКС, тесно связаны с развитием специфических аутоиммунных реакций. Высокий уровень противохламидийных антител демонстрирует возможную связь обострений ИБС с активацией персистирующей хламидийной инфекции, способствующей повреждению сосудистого эндотелия или нарушению его функциональной активности. Одним из объективных индикаторов повреждения сосудистой стенки можно считать повышение содержания антител к с-ГАГ, ГК и К в сыворотке крови, которое обнаруживается у больных с различными формами обострений ИБС, в т.ч. при ЭКГ-негативных вариантах. Методы определения антител к с-ГАГ, К и Ср при обострениях ИБС являются достаточно информативными в диагностическом плане, при этом параллельное определение антител одновременно к двум компонентам соединительной ткани достоверно повышает специфичность иммунологического теста. Обнаруженные иммунологические нарушения являются следствием повреждения сосудистого эндотелия при коронарном атеросклерозе и могут быть использованы в клинической практике в качестве объективных маркеров обострений ИБС.

Литература

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъёма сегмента ST на ЭКГ. Москва 2008.
2. Довгалецкий П. Я. Острый коронарный синдром – патогенез, клиническая картина, аспекты лечения. Что мы знаем и что надо делать? (Обзор). Сердце 2002; 1: 13-5.
3. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Биохимические и иммунологические аспекты. Кардиол вест 2007; 02; 2.
4. Нагорнев В.А. Патогенез атеросклероза. СПб 2006.
5. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. Профилактическая кардиология (руководство для врачей). Москва 2007.
6. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под редакцией академика Е.И. Чазова и др. Москва 2007.
7. Шлычкова Т.П., Жданов В.С. Основные типы нестабильных атеросклеротических бляшек и их распространенность в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда. Арх пат 2005; 3: 24-8.
8. Albert NM. Inflammation and infection in acute coronary syndrome. J Cardiovasc Nurs 2000; 15: 13-26.
9. Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Cosin-Sales J, et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2004; 25: 401-8.
10. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al., for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 Patients. Circulations 2000; 101: 2557-67.
11. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000; 83: 361-6.
12. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, et al. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. JACC 2002; 39: 632-7.
13. Kuller LH, Tracy RP. The role of inflammation in cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 901.
14. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, et al. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. Tex Heart Inst J 2007; 34: 11-8.
15. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al and the GUSTO-IV-ACS Investigators., et al: Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: A GUSTO-IV substudy. JACC 2003; 41: 916.
16. Randriamboavonjy V, Fleming I. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in platelets: how is it regulated and what is it doing there? Pharmacol Rep 2005; 57 (Suppl): 59-65.
17. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
18. Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. Progress in Cardiovascular Diseases 2002; 44: 5.



Информация для медицинских работников!

ПОЛНЫЙ СПРАВОЧНИК ЛЕКАРСТВ, применяемых в РФ

- Официально утвержденные инструкции
- Статьи, монографии, алгоритмы, стандарты лечения, рекомендации специалистов



www.medi.ru