



УДК 616.127-005.8-036.1-092-06:612.017.8

УЧАСТИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q

В.А. АХМЕДОВ
А.С. ТРАЩЕНКО

*Омская
государственная
медицинская академия*

e-mail: v_akhmedov@mail.ru

В статье изложены данные обследования 99 больных первичным инфарктом миокарда с зубцом Q с целью изучения взаимосвязи ранних и поздних осложнений инфаркта миокарда с особенностями иммунологических нарушений. Были установлены корреляционные зависимости между иммунологическими (провоспалительные цитокины – ИЛ-1 β , ИЛ-6, миокардиальные антитела, циркулирующие иммунные комплексы, С4 компонент системы комплемента), гематологическими, биохимическими и эхокардиографическими показателями в остром и подостром периодах инфаркта миокарда. Была разработана блок-схема включения иммунологических механизмов в формировании осложнений в постинфарктном периоде.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, иммунологические нарушения, осложнения.

Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 1 млн. человек. Среди них ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт [1]. Рост заболеваемости ИБС во всём мире свидетельствует о том, что эта патология становится социально значимой для всего человечества и может быть названа эпидемией. Судьба больных ИБС во многом зависит от адекватности проводимого амбулаторного лечения, от качества и своевременности диагностики тех клинических форм болезни, которые требуют оказания больному неотложной помощи [2]. Определение прогноза после перенесённого инфаркта миокарда (ИМ) по-прежнему остается актуальной проблемой кардиологии, поэтому столь важно прогнозировать дальнейшее течение болезни и вероятность развития тех или иных осложнений в остром и подостром периодах ИМ [3]. Одними из существенных факторов патогенеза ИБС, несомненно, являются иммунологические механизмы воспаления, которым придается все большее значение в формировании атеросклероза, острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда [4]. Одно из ведущих мест в патогенезе иммунновоспалительных изменений различных органов и систем отводится цитокиновым нарушениям [5, 6]. Выявление участия провоспалительных цитокинов в развитии ишемической болезни сердца является немаловажным аспектом современной иммунологии.

Учитывая, что исход ИБС и, в частности, инфаркта миокарда, определяется осложнениями, формирующимися в различные периоды, а также то, что в генезе этих осложнений, также как и самого инфаркта миокарда, существенную роль играют иммунные нарушения, безусловно, актуальными являются исследования, направленные на выявление иммунологических параметров, которые можно использовать в клинике для прогнозирования осложнений инфаркта и определения путей их профилактики.

Целью исследования явилось изучение клинико-иммунологических особенностей течения острого инфаркта миокарда с зубцом Q, частоты ранних и поздних осложнений у больных, и разработка блок-схемы включения иммунологических механизмов в формирование осложнений в постинфарктном периоде.

Материалы и методы. Было обследовано 99 больных с документированным первичным инфарктом миокарда с зубцом Q, поступивших по неотложной помощи в 1-ое кардиологическое отделение МУЗ ГКБ №4 г. Омска. Возраст больных находился в пределах от 39 до 75 лет – средний возраст составил $52,3 \pm 7,87$ года. Среди обследованных пациентов преобладали лица мужского пола 78,7% (78 человек), а лица женского пола составляли 21,3% (21 человек). Все обследованные пациенты давали добровольное согласие на участие в исследовании после всестороннего разъяснения им его цели и задач. Диагноз острого инфаркта миокарда с зубцом Q устанавливался согласно

критериям диагноза по рекомендациям ВНОК 2007г. Для сравнения характеристик исследуемых иммунологических параметров оценивалась группа сравнения – 20 лиц без ИБС сопоставимых по полу и возрасту.

Всем пациентам, помимо клинических методов обследования, проводились стандартные лабораторные исследования, которые включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови: содержание общего белка, калия, натрия, креатинина, мочевины, холестерина, β -липопротеинов, триглицеридов и активность АсАТ, АлАТ (кинетическим методом на аппаратах «Мастер Скин Техно» и «CLIMA-15 MC», Испания). Также изучались биохимические маркёры некроза миокарда: миоглобин (полуколичественный метод: на 12 лунках по 50 мкл 0,9% р-р. NaCl и плазмы (сыворотки) крови с добавлением 25 мкл миоглобинового эритроцитарного диагностикума), КФК, КФК-МВ, ЛДГ (кинетическим методом на аппаратах «Мастер Скин Техно» и «CLIMA-15 MC», Испания), тропонин I (экспресс-тестом с помощью тест-кассет, иммунохромато-графическим методом, реагенты фирмы «Veda.Lab», Франция).

ЭКГ в 12 отведениях регистрировали на аппарате «Schiller Cardiovit AT-1», Швейцария, при скорости протяжки ленты 50 мм/сек.

Структурно-функциональные параметры сердца оценивали на ультразвуковом аппарате доплер-ЭХОКГ «VIVID 4 Expert» «General Electric», США, в М- и В-режимах в стандартных эхокардиографических позициях, согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE).

Лабораторные исследования, направленные на определение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) в сыворотке крови, проводились методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем («Протеиновый контур», Россия).

Большим исследовали сыворотку крови на определение миокардиальных антигенов (МА), используя коммерческий набор реагентов для иммуноферментного определения IgG антител к микросомальной фракции миокарда (НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Россия).

Также проводилось измерение С4 компонента системы комплемента в сыворотке крови на анализаторе Turboх/Turboх plus. Исследование TURBOX® С4 представляло собой жидкофазную иммунопреципитацию с нефелометрической конечной точкой определения.

Для определения циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови использовалась тест-система "Микроанализ ЦИК" (Россия).

Количественное содержание в крови ИЛ-1 β и ИЛ-6, ЦИК, С4 и миокардиальных антител оценивалось при поступлении больных в стационар. Контроль иммунологических параметров проводился в динамике на 7, 14, 21, 28 и 90 сутки инфаркта.

Результаты исследований обрабатывались методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической (m), среднего квадратического отклонения (δ). Для определения достоверности различий вычислялся доверительный коэффициент Стьюдента (t), точный критерий Фишера, критерий Крускала-Уоллиса, критерий Манна-Уитни и величина вероятности (P). Различие считалось достоверным при $P < 0,05$. Тестирование параметров распределения проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса. Проводился также корреляционный анализ. При этом использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s) и проводилось определение их достоверности (P). Статистический анализ медицинских данных проводился на персональном компьютере с применением программы для обработки результатов – StatSoft Statistica v.6.0.

Результаты исследования и обсуждение. Наиболее часто у обследованных пациентов из осложнений инфаркта миокарда преобладали желудочковая экстрасистолия (42%), экссудативный перикардит (37,7%), кардиогенный шок (17,4%), атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степени (13%), пароксизмальная желудочковая тахикардия (11,6%). С равной частотой (10,1%) встречались аневризма межжелудочковой перегородки, отёк лёгких, синусовая тахикардия, полная блокада левой ножки пучка Гиса, синдром Дресслера. Реже отмечались такие осложнения, как фибрилляция предсердий (7,2%), тромб левого желудочка (5,8%), фибрилляция желудочков (4,3%). Обращало на



себя внимание, что более чем у половины пациентов с осложненным течением инфаркта миокарда встречались сочетанные осложнения (50,7%).

В первые сутки у больных инфарктом миокарда с зубцом Q отмечалось значительное повышение выработки ИЛ-1 β , уровень которого превысил 9 раз по сравнению с группой сравнения и семи кратный подъем уровня ИЛ-6. Что касается показателей миокардиальных антител и ЦИК, то они существенно не отличались от показателей группы сравнения (табл. 1).

Таблица 1

Динамика концентрации иммунологических параметров у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q (M \pm m)

Сроки ОИМ	1-е сут.	7-е сут.	14-е сут.	21-е сут.	28-е сут.	90-е сут.	Группа сравнения
ИЛ-6 (пкг/мл)	28,3 \pm 8,2*	39,2 \pm 10,1	55,1 \pm 4,8*	48,4 \pm 8,2	41,6 \pm 7,4*	10,42 \pm 8,4	3,74 \pm 0,87
ИЛ-1 β (пкг/мл)	452,8 \pm 17,1*	318,3 \pm 24,2	248,2 \pm 7,9*	34,7 \pm 11,3	51,8 \pm 13,8	10,9 \pm 7,2	47,23 \pm 0,76
МА (норма dОП<0,20)	0,19 \pm 0,05	0,22 \pm 0,07	0,31 \pm 0,15*	0,33 \pm 0,13*	0,23 \pm 0,13*	0,20 \pm 0,09	0,16 \pm 0,03
ЦИК (y.e)	27,3 \pm 2,7*	28,5 \pm 2,8	33,8 \pm 1,4	36,6 \pm 1,8*	32,2 \pm 2,5*	17,3 \pm 2,7	23,61 \pm 1,02

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы сравнения по параметрическому критерию Стьюдента.

На 7-е сутки инфаркта миокарда продолжился рост концентрации ИЛ-6, уровень которого превысил 10 раз по сравнению с группой сравнения и некоторое снижение ИЛ-1 β , показатель которого снизился до 7 раз. Обращает на себя внимание рост титра миокардиальных антител, показатели которых к 7-м суткам начали превышать показатели группы сравнения, а также некоторый рост уровня ЦИК.

На 14-е сутки инфаркта миокарда продолжился рост концентрации ИЛ-6, показатели которого превысили 14 раз по сравнению с группой сравнения и дальнейшее снижение концентрации ИЛ-1 β до 5 раз. Что касается миокардиальных антител и ЦИК, то к 14-м суткам продолжился рост их уровня.

К 21-м суткам инфаркта миокарда начался небольшой спад показателей как ИЛ-6 до 13 раз по сравнению с группой сравнения, так и ИЛ-1 β , уровень выработки которого достиг нормальных показателей для данного цитокина. Вместе с тем, продолжился дальнейший рост показателей миокардиальных антител и ЦИК.

На 28-е сутки инфаркта миокарда уровень ИЛ-6 продолжил снижение, а уровень ИЛ-1 β несколько повысился до верхней границы нормы для данного цитокина. При этом показатели миокардиальных антител и ЦИК начали активное снижение.

В отдаленный период после перенесенного инфаркта миокарда на 90-е сутки отмечалось снижение всех исследованных нами иммунологических показателей, за исключением уровня ИЛ-6, который был повышен почти в 3 раза.

При проведении корреляционного анализа между отдельными параметрами общего анализа крови и иммунологическими показателями были выявлены следующие особенности (табл. 2).

Как видно из табл. 2, были выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем лейкоцитов крови и показателями цитокина ИЛ-1 β ($r=0,78$ $p < 0,05$), а также между уровнем палочкоядерных нейтрофилов и ИЛ-1 β ($r=0,62$ $p < 0,05$) в 1-е сутки инфаркта миокарда.

На 7-е сутки инфаркта выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем СОЭ и показателями цитокина ИЛ-6 ($r=0,81$ $p < 0,05$), а также между уровнем лимфоцитов крови и ИЛ-6 ($r=0,62$ $p < 0,05$), эозинофилами крови и показателями ИЛ-6 ($r=0,58$ $p < 0,05$).

На 21-е сутки инфаркта миокарда отмечена статистически значимая корреляционная связь между уровнем СОЭ и титром миокардиальных антител ($r=0,73$ $p < 0,05$),

уровнем СОЭ и ЦИК ($r=0,63$ $p<0,05$), лимфоцитами и ЦИК ($r=0,59$ $p<0,05$), а также лимфоцитами и С4 ($r=0,78$ $p<0,05$).

Таблица 2

Корреляционные связи между отдельными показателями общего анализа крови и иммунологическими параметрами у больных инфарктом миокарда

Соотношения показателей	1-е сутки	7-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	90-е сутки
	Коэффициент корреляции Спирмена				
Лейкоциты – ИЛ-1 β	$r=0,78$ $p<0,05$	$r=0,02$ $p=0,53$	$r=0,18$ $p=0,65$	$r=0,11$ $p=0,53$	$r=0,28$ $p=0,76$
Лимфоциты – ИЛ-1 β	$r=0,17$ $p=0,34$	$r=0,62$ $p<0,05$	$r=0,09$ $p=0,17$	$r=0,19$ $p=0,72$	$r=0,19$ $p=0,65$
Палочкоядерные нейтр. – ИЛ-1 β	$r=0,62$ $p<0,05$	$r=0,12$ $p=0,74$	$r=0,19$ $p=0,71$	$r=0,28$ $p=0,31$	$r=0,13$ $p=0,31$
СОЭ – ИЛ-6	$r=0,05$ $p=0,74$	$r=0,81$ $p<0,05$	$r=0,34$ $p=0,02$	$r=0,04$ $p=0,83$	$r=0,24$ $p=0,16$
Лимфоциты – ИЛ-6	$r=-0,06$ $p=0,71$	$r=0,62$ $p<0,05$	$r=-0,03$ $p=0,86$	$r=0,04$ $p=0,79$	$r=-0,12$ $p=0,43$
Эозинофилы – ИЛ-6	$r=0,12$ $p=0,44$	$r=0,58$ $p<0,05$	$r=0,01$ $p=0,95$	$r=0,06$ $p=0,77$	$r=0,06$ $p=0,71$
СОЭ – МА	$r=0,17$ $p=0,27$	$r=0,08$ $p=0,63$	$r=0,73$ $p<0,05$	$r=0,14$ $p=0,45$	$r=0,05$ $p=0,77$
СОЭ – ЦИК	$r=0,08$ $p=0,17$	$r=0,12$ $p=0,33$	$r=0,63$ $p<0,05$	$r=0,02$ $p=0,72$	$r=0,06$ $p=0,17$
Лимфоциты – ЦИК	$r=0,04$ $p=0,71$	$r=0,03$ $p=0,7$	$r=0,59$ $p<0,05$	$r=0,13$ $p=0,73$	$r=0,14$ $p=0,73$
Лимфоциты – С4	$r=0,18$ $p=0,76$	$r=0,05$ $p=0,74$	$r=0,78$ $p<0,05$	$r=0,23$ $p=0,73$	$r=0,05$ $p=0,73$

При проведении корреляционного анализа между биохимическими параметрами крови и иммунологическими показателями были выявлены следующие особенности (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционные связи между иммунологическими параметрами и показателями биохимического анализа крови у больных инфарктом миокарда

Соотношения показателей	1-е сутки	7-е сутки
	Коэффициент корреляции Спирмена	
ИЛ-1 β – АсАт	$r=0,83$ $p<0,05$	$r=0,19$ $p=0,76$
ИЛ-6 – ЛДГ	$r=0,07$ $p=0,74$	$r=0,61$ $p<0,05$
ИЛ-1 β – КФК	$r=0,73$ $p<0,05$	$r=0,07$ $p=0,73$
ИЛ-1 β – КМФ-МВ	$r=0,82$ $p<0,05$	$r=0,11$ $p=0,28$

Как видно из табл. 3, были выявлены статистически значимые корреляционные связи между показателями цитокина ИЛ-1 β и уровнем АсАт ($r=0,83$ $p<0,05$), ИЛ-1 β и КФК ($r=0,73$ $p<0,05$), ИЛ-1 β и КФК-МВ ($r=0,82$ $p<0,05$) в 1-е сутки инфаркта миокарда. На 7-е сутки инфаркта выявлена статистически значимая корреляционная связь между уровнем ИЛ-6 и ЛДГ ($r=0,61$ $p<0,05$).

Следующим этапом анализа являлось проведение оценки взаимосвязи между иммунологическими показателями и эхокардиографическими параметрами сердца больных инфарктом миокарда. Корреляционные связи между данными параметрами проводились в зависимости от наличия или отсутствия у больных осложнений в постинфарктном периоде. Результаты корреляционного анализа между эхокардиографическими параметрами и иммунологическими показателями представлены в табл. 4.



Таблица 4

Корреляционные связи между эхокардиографическими параметрами и иммунологическими показателями у больных инфарктом миокарда

Соотношения показателей	С наличием осложнений в постинфарктном периоде	Без осложнений в постинфарктном периоде
	Коэффициент корреляции Спирмена	
КДР – МА	$r=0,77$ $p<0,05$	$r=0,29$ $p=0,84$
МЖПд – МА	$r=0,83$ $p<0,05$	$r=0,10$ $p=0,54$
МЖПс – МА	$r=0,81$ $p<0,05$	$r=0,29$ $p=0,06$
ИММЛЖ – МА	$r=0,86$ $p<0,05$	$r=0,17$ $p=0,14$

У больных осложненным инфарктом миокарда были выявлены статистически значимые корреляционные связи между толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу и уровнем миокардиальных антител ($r=0,83$ $p<0,05$), а также между показателем толщины межжелудочковой перегородки в систолу и уровнем миокардиальных антител ($r=0,81$ $p<0,05$). Кроме того выявлялись статистически значимые корреляционные связи между индексом массы миокарда левого желудочка и уровнем миокардиальных антител ($r=0,86$ $p<0,05$) и конечным диастолическим размером и МА ($r=0,77$, $p<0,05$).

При развитии инфаркта миокарда с зубцом Q происходит активация лейкоцитов в ответ на повреждение миокарда, приводящая к «всплеску» нарастания синтеза провоспалительного цитокина ИЛ-1 β быстро встраивающегося в патогенетический «каскад». Выраженное увеличение концентрации данного цитокина приводит к нарастанию в плазме крови КФК и КФК-МВ за счет его провоспалительной активности. ИЛ-1 β в свою очередь, является индуктором синтеза другого провоспалительного цитокина ИЛ-6 [7], усиленная выработка которого происходит, начиная с 7-го дня, достигая максимума на 21-е сутки инфаркта миокарда, достоверно более выраженная при осложненном его течении. Активация ИЛ-6 приводит к синтезу в гепатоцитах белков острой фазы воспаления, компонентов системы комплемента [8, 9], чем можно объяснить активацию миокардиальных антител, ЦИК и С4, начиная с 21-го дня. Повышение в крови ЦИК, титра миокардиальных антител способствует формированию системного осложнения – синдрома Дресслера.

Согласно литературным данным, увеличение концентрации ИЛ-1 β , а также титра миокардиальных антител запускают синтез матриксных металлопротеиназ, в частности ММП-1, ММП-9 [10], усиленная выработка которых приводит к разрушению базальной мембраны сосудистого эндотелиального барьера и повышает сосудистую проницаемость, приводя к усилению воспалительной реакции и последующему разрастанию коллагена в зоне воспаления и истончению мышечной стенки, что способствует формированию нарушений ритма за счет вовлечения компонентов проводящей системы, а также к формированию аневризмы межжелудочковой перегородки.

Выводы.

1. Определение сывороточной концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, миокардиальных антител, ЦИК и С4 компонента системы комплемента может быть применено в качестве предикторов осложнений в остром и подостром периодах инфаркта миокарда с зубцом Q.
2. Предложенная блок схема включения иммунологических параметров в формировании осложнений в постинфарктном периоде позволяет глубже понять влияние иммунологических механизмов на течение инфаркта миокарда с зубцом Q.

Литература

1. Оганов, Р. Г. Кардиология: Руководство для врачей / Р. Г. Оганов, И. Г. Фомина – М.: Медицина, 2004. – 848 с.
2. Сыркин, А. Л. Острый коронарный синдром / А. Л. Сыркин, Н. А. Новикова, С. А. Терехин – М.: ООО «МИА», 2010. – 440 с.

3. Богова, О. Т. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз / О. Т. Богова, И. И. Чукаева // Российский кардиологический журнал. – 2004. – №4. – С. 95-98.
4. Литвин, Е. И. Роль медиаторов воспаления в патогенезе острого коронарного синдрома / Е. И. Литвин // Врачеб. практика. – 2005. – № 4. – С. 31-34.
5. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда / И. И. Чукаева, Н. В. Орлова, Я. Г. Спирыкина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2010. – №4. – С. 5-10.
6. Bodi, V. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unraveling the thread / V Bodi, J Sanchis, J Nunez // Am. Heart. J. – 2008. – Vol., 156, № 6. – P. 1065-1073.
7. Павликова, Е. П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца / Е. П. Павликова, И. А. Мерай // Кардиология. – 2005. – №8. – С. 68-71.
8. Mannila, M. N. The association between fibrinogen haplotypes and myocardial infarction in men is partly mediated through pleiotropic effects on the serum IL-6 concentration / M. N. Mannila, P. Eriksson, K. Leander // J. Intern. Med. – 2007. – Vol. 261, №2. – P. 138-147.
9. Srinivas, G. Cytokines and myocardial regeneration: a novel treatment option for acute myocardial infarction / G. Srinivas, P. Anversa, W. H. Frishman // Cardiol. Rev. – 2009. – Vol. 17, №1. – P. 1-9.
10. Spinale, F. G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function / F. G. Spinale // Physiol. Rev. – 2007. – Vol. 87, №4. – P. 1285-1342.

PARTICIPATION OF IMMUNOLOGICAL DISTURBANCES IN CLINICAL AND PATHOGENETIC MECHANISMS OF COMPLICATIONS FORMATION IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH Q

**V.A. AKHMEDOV
A.S. TRASCHEKNO**

*Omsk State
Medical Academy*

e-mail: v_akhmedov@mail.ru

In this article the were 99 patients with a primary myocardial infarction with Q investigated for the purpose of studying of interrelation between early and late complications of a myocardial infarction with features of immunologic disturbances. Correlation dependences between immunologic (proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, myocardial antibodies, C4 a component of a complement), hematological, biochemical and echocardiographic indicators in the acute and subacute periods of a myocardial infarction have been established. The block algorithm of participation of immunologic mechanisms in formation of complications in the postinfarction period has been developed.

Key words: myocardial infarction, immunologic disturbances, complications.