

ИНФАРКТ МИОКАРДА. ВОСПАЛЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Богова О.Т., Чукаева И.И.

Кафедра факультетской терапии педиатрического факультета РГМУ,
ГКБ № 13, г. Москва

Развитие инфаркта миокарда влечёт за собой возникновение системной и локальной воспалительной реакции, активации острофазовых белков, в частности — компонентов системы комплемента, С-реактивного белка, орозомукоида, α 1-антитрипсина, калликреина, кининов [25]. Системная модуляция проявляется в развитии лихорадки, боли, лейкоцитоза, стимуляции костного мозга, появлении простагландинов, интерферона, белков острой фазы, антител [3].

Увеличение содержания БОФ в крови служит индикатором острофазового ответа, причём его амплитуда и характер в определённой степени зависят от активности заболевания, размеров зоны инфаркта и т.д. [5].

Описана 3-х фазность изменений уровня БОФ при ИМ [16]. В первой фазе происходит повышение CRP, орозомукоида, Ср, ингибиторов протеаз, антихимотрипсина, Нр и фибриногена [23], достигающих максимума к 5-му дню и нормализующихся при благоприятном исходе к концу 3-й недели. Вторая фаза — снижение на 5-е сутки и нормализация к концу 3-й недели отрицательных острофазовых белков — альбумина, трансферрина и др. Третья фаза — постепенное увеличение концентраций Ср и C_3 -компонента с максимумом в конце 2-й недели.

Инициатором этого процесса является С-реактивный белок, который запускает комплементный каскад, происходит элиминация обломков клеток, а затем, под контролем ингибиторов протеаз, воссоздание соединительной ткани.

С-реактивный белок (СРБ) является представителем сразу нескольких функциональных групп: медиаторов, транспортных белков, иммуномодуляторов и представляет собой весьма чувствительный, но неспецифичный острофазовый реактант, продуцируемый в ответ на большинство форм тканевого повреждения, инфекцию и воспаление. Выработка СРБ регулируется цитокинами [9, 10] в том числе интерлейкином-6, интерлейкином-1 и фактором опухолевого роста. Цитокины модулируют иммунологические процессы, воспаление, пролиферацию и апоптоз. В исследованиях выявлена провоспалительная роль цитокинов в сердечно-сосудистых заболеваниях. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли (ФНО), играют важную роль в патогенезе ИБС [10]. Эти молекулы, по всей видимости, определённым образом задействованы в развитии СН. Следует отметить, что пик концентрации СРБ коррелирует с максимальным увеличением концентрации ИЛ-6 [9, 26]. Циркулирующие цитокины стимулируют

клетки печени, которые и синтезируют СРБ. В отличие от всех других белков острой фазы, С-реактивный белок не содержит углеводного компонента, то есть является негликозилированным белком. Он активирует систему комплемента так же активно, как и антитела класса G, и, таким образом, может вызывать воспалительные, литические, опсонические эффекты комплемента. С-реактивный белок выполняет защитную функцию, блокируя продукцию медиаторов воспаления за счёт связывания фосфолипидов мембран [17]. Обнаружено участие этого белка в регуляции функции иммунокомпетентных клеток. С-реактивный белок активирует моноциты [18], регулирует функцию нейтрофилов по принципу обратной связи, усиливает фагоцитоз, стимулирует синтез антагониста ИЛ-1 рецептора [20], наконец, модулирует высвобождение молекул адгезии [22], принимающих участие в прилипанию и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в зону воспаления. Следовательно, СРБ обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным потенциалом. На ранней стадии воспаления он является элементом механизма активации макрофагов, индуцируя хемотаксис и выработку супероксидазы. В то же время, отмечается возможность ингибирования С — реактивным белком хемотаксиса, дегрануляции тучных клеток, фагоцитоза и его иммуносупрессивное действие [12]. С — реактивный протеин способствует удалению фрагментов повреждённых клеток и продуктов их распада за счёт связывания с липопротеидами низкой и очень низкой плотности.

При сопоставлении различных неспецифических показателей воспаления и некроза большинство авторов отмечает, что С-реактивный белок и интерлейкин-6 в сыворотке больных инфарктом миокарда встречается чаще, чем лейкоцитоз, ускорение СОЭ, подъём температуры и предлагают использовать его как маркёр инфаркта миокарда [18, 19, 20, 22]. Отмечается корреляция СРБ у больных инфарктом миокарда с уровнем миоглобина [17, 25]. В ходе крупного и тщательно спланированного исследования с участием практически здоровых мужчин Ridker et al. [19] обнаружили, что исходный уровень активности воспаления, оценивавшийся путём определения концентрации СРБ в плазме, служил независимым предиктором риска развития первого инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Также было выяснено, что СРБ и ИЛ-6 могут быть маркерами долгосрочного прогноза как у практически здоровых лиц, так и у пациентов с ИБС [30]. Важным моментом исследования [17] яви-

лось то, что эффективность приёма аспирина зависела от активности воспалительного процесса. Это указывает на возможность использования воспалительных маркёров (например, СРБ) в идентификации тех лиц, у кого приём аспирина окажется более эффективным. В других исследованиях повышение уровня СРБ предсказывало исход как у пациентов, перенесших ИМ, так и у пациентов с нестабильной стенокардией, а также ассоциировалось с тяжёлыми случаями госпитального и долгосрочного прогноза [8, 18, 19, 20]. Anzari T. et al. [8] в процессе динамического обследования 220 больных ОИМ установили, что максимальный уровень СРБ был существенно выше у больных, у которых в дальнейшем развились недостаточность ЛЖ и разрыв миокарда, чем у больных без этих осложнений. Более того, оказалось, что увеличение концентрации СРБ (более 20 мг%) является независимым фактором риска аневризмы ЛЖ, СН и кардиальной смерти в течение 1-го года после перенесенного ИМ. Имеются данные о более благоприятном прогнозе в течение 6 месяцев после перенесенного ИМ у больных с исходно низким уровнем СРБ [14]. Как маркёр воспаления, СРБ уникален среди других белков плазмы, так как его уровни не зависят от уровня гормонов и противовоспалительных препаратов [20].

В группу иммунорегуляторов входит $\alpha 1$ -кислый гликопротеин орозомукоид, характеризующийся определённой иммуномодулирующей активностью. Проведенные исследования показали [24], что этот белок супрессирует ответ лимфоцитов на некоторые виды митогенов, антителный ответ и клеточно-опосредованную цитотоксичность. Орозомукоид способствует росту фибробластов и связыванию коллагена [25]. Отмечается диагностическое и прогностическое значение изменения концентрации орозомукоида при инфаркте миокарда [6]. Выявлена корреляция уровня орозомукоида, креатининкиназы и лактатдегидрогеназы; уровня орозомукоида и размеров инфаркта миокарда, обширного инфаркта. Выявлена высокая степень корреляции орозомукоида с уровнем миоглобина. Для определения отдаленного прогноза большую значимость приобретает динамика орозомукоида в подостром периоде инфаркта миокарда [6]. Повышение уровня орозомукоида в крови больных на 14-й день инфаркта миокарда является независимым прогностическим признаком развития недостаточности кровообращения в течение года [6].

Наименее изученным, по привлекающим все больше внимания ОФБ, является гаптоглобин (Hr), у которого обнаружили в последние годы полиморфность и генетический контроль над инфарктом миокарда [2].

Уровень Hr в плазме возрастает при острых или хронических воспалениях [14], а также при любых заболеваниях, сопровождающихся процессами деструкции тканей, причем при воспалении Hr является глав-

ной варьирующей составляющей $\alpha 1$ -глобулиновой фракции, что особенно выражено при инфаркте миокарда [15]. Изменения концентрации Hr в сыворотке крови возникают уже на ранних стадиях развития патологических процессов, что делает возможным использование его в качестве клинико-биохимического показателя [1].

Заслуживают особого внимания работы, посвящённые взаимосвязи Hr и заболеваний сердечно-сосудистой системы [2]. Ряд исследователей наблюдал возрастание уровня Hr при ИБС и установил тесную корреляцию между уровнем Hr и степенью тяжести поражения сердца. В исследованиях подобного рода отчётливо прослеживаются две основные тенденции. Первая — установление взаимосвязи между уровнем (концентрацией) Hr в плазме крови больных различными формами ИБС и степенью поражения сердечной мышцы; попытки использовать концентрацию Hr в плазме с диагностической целью [11]. Было показано существование взаимосвязи между концентрацией Hr и размерами ИМ, установленными с использованием энзиматических тестов, однако доказать ценность концентрации Hr для долговременного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда не удалось. Была установлена также корреляция между уровнем Hr и летальностью пациентов с ОИМ [11]. Вторая — установление взаимосвязи между определёнными фенотипами Hr и наличием, либо степенью развития ИБС [4].

Ещё в 1965 г. Lundh обнаружил быстрое увеличение количества Hr в плазме крови при инфаркте миокарда, что позже подтвердили Karl и Feissman. Большинство авторов отмечают возрастание уровня Hr на 2-й и 3-й день после коронарной атаки с пиком на 3-й-9-й день. Этот показатель нормализуется на 6-й-8-й день и до 9-ти недель [7]. Насчёт дальнейшей динамики этого показателя в литературе не существует единого мнения, в частности, отмечено, что динамика уровня Hr в плазме зависит от характера поражения миокарда и наличия осложнений.

Таким образом, активное участие в деструктивных и репаративных процессах при инфаркте миокарда многих БОФ несомненно.

Определение “острофазный” подчеркивает, в первую очередь, тот факт, что концентрация реактантов быстро возрастает в циркуляции при соответствующем стимуле, до вовлечения иммунных механизмов, и исчезают они (или их содержание резко снижается) при устранении причины, вызывающей нарастание их количества. В случае продолжающейся деструкции ткани или наличия инфекционного процесса эти реактанты могут длительное время персистировать в организме.

В этом плане важна оценка возможных маркеров деструкции, что позволило бы при определении характера течения острофазового ответа решить вопрос об адекватности его.

Не менее важно изучение влияния на эти параметры применения ряда медикаментозных препаратов, вмешательство которых в острофазовые реакции оп-

ределяет процессы деструкции и репарации, и может повлечь за собой существенное изменение прогноза.

Литература

1. Барановский П.А., Куцин Н.Ф. Клиническое значение С-реактивного белка // Врач. дело 1988; 10: стр. 75-79.
2. Войтенко В.П. Балансовый наследственный полиморфизм и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в популяциях семнадцати стран Европы. Сообщение I. Корреляционный анализ // Генетика. 1984. Т. 20. №3. -стр.512.
3. Капкаева А.Я. Иммунологическое изучение острофазовых белков в сыворотке крови у больных инфарктом миокарда.// Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики внутренних болезней. -Сборник научных статей. -М., -1992.-стр.236-240.
4. Ларский Э.Г., Комелькова Л.В., Белки острой фазы: современное состояние вопроса// М.Р.Ж. —раздел XXII 1988; 12: стр. 33-37.
5. Мягков И.И., Троцюк В.Р., Ясницкая М.Я. Кининомодулирующая терапия больных острым инфарктом миокарда // Кардиология. -1993. -№1. -стр.41-43.
6. Цирцвадзе С.В., Хаджидис Т.К., Чичинадзе Э.О. Инструментальная оценка состояния малого круга кровообращения у больных острым инфарктом миокарда // Кровообращение. 1991; 3: стр.46-49.
7. Чукаева И.И., Богова О.Т., Алёшкин В.А., Новикова Л.И., Корочкин И.М. Сопоставление прогностического влияния острофазовых белков (СРБ, орозомукоид, гаптоглобин) при инфаркте миокарда / В кн.: Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" Тез. докладов. — М., апрель -2001, стр.500.
8. Antman E.M., Fox K.M. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: proposed revisions. International Cardiology Forum // Am. Heart J. 2000; Mar; 139 (3): 461-75.
9. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina // Circulation. 1997; Sep 16; 96(6): 2099-101.
10. Biasucci L.M., Liuzzo G., Angiolillo D.S. et al. Inflammation and acute coronary syndromes// Herz. 2000; Mar; 25(2): 108-12.
11. Chapelle J.P., Albert A., Smeets J.P. et. al. The prognostic significance of serum L1-acid glycoprotein changes in acute myocardial infarction // Clin. Chim. Acta. 1981; 115: p.199-209.
12. De Beer F.C., Hind C.R.K., Fox K.M. et. al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction // Br. Heart J. 1982; 47: p.239-243.
13. Ikeda U., Ohkawa F., Seino Y. et al. Serum interleukin -6 levels becomes elevated in acute myocardial infarction// J. Mol. Cell. Cardiol. 1992; 24: 579-584.
14. Hudson M.P., Christenson R.H., Newby L.K. Cardiac markers: point of care testing // Clin. Chim. Acta 1999; Jun; 30;284(2):223-37.
15. Jayle M.F., Coumel H. Les modifications de la formula proteique du serum Lans 1 infarctus du myocarde // Arch. Mal. Coeur et Vaisseaux. 1952; 4: p.328.
16. Killingsworth L.M. Plasma protein implicated in the inflammatory as new in marker proteins in information // Clin. Immun. Immunopath. -1982. Vol. 25. P.21-31.
17. Liuzzo G., Biasucci L.M. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina // N. Engl. J. Med. 1994; Aug. 18;331(7):417-24.
18. Ridker P.M., Buring J.E. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women // Am. Heart Association Inc. 1998; p: 731-733.
19. Ridker P.M., Cushman M. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // N. Engl. J. Med. 1997; 336: 973-979.
20. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease// Circulation 1998; 97: 425-428.
21. Ridker P.M. Inflammation, infection, and cardiovascular risk: how good is the clinical evidence?// Circulation. 1998; 98: 1671-1674.
22. Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction // Circulation. 1998; 97: 2007-2011.
23. Saxena K.K., Gupta B., Gopal R. et. al. Plasma fibrinogen and serum enzymes: relative significance as prognostic indicator in acute myocardial infarction// J. Assoc. Physicians India. -1986. -Suppl. Vol.34. №9. -p.641-642.
24. Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology, Committee on Enzymes // Scan. J. Clin. Lab. Invest. -1979. -Vol.39. -p.1-5.
25. Smith S.J., Bos G., Essvild R. Acute - phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction, a quantitative relationship // Clin. Chem. Acta. -1977. -Vol.81. -p.75-85.
26. Zawawi T.H., Alyafi W.A., Hashim I.A. The value of serum interleukin-6 measurement in the investigation of patients suspected of myocardial infarction // Acta Cardiol. 1995; 50(5): p.387-96.

Поступила 29/05-2003