

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ СЫВОРОТОЧНОГО НЕОПТЕРИНА И СРБ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Дегтярева О.В.

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Исследована динамика уровня неоптерина и СРБ в зависимости от степени развития осложнений у больных острым коронарным синдромом. В результате исследования выраженной связи между значениями этих показателей не выявлено у пациентов с неосложненным течением. В то время как у лиц с осложненным течением, а так же пациентов с летальным исходом отмечалось достоверное увеличение этих показателей уже на первые сутки, что может являться независимым предиктором госпитальных осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, неоптерин, С-реактивный белок.

Постановка проблемы. Атеросклероз, по сути является хроническим вялотекущим воспалительным процессом и это представление окончательно сформировалось еще в прошлом веке [1, 2]. Динамика воспалительного процесса независимо от вызывающих его причин всегда достаточно стандартна, т.е. воспаление, по существу, является «монопатогенетическим» процессом [3].

Анализ последних исследований и публикаций. В последнее десятилетие появились новые данные о связи выявляемых в крови маркеров вялотекущего воспалительного процесса с риском возникновения осложнений атеросклероза [6]. Установлена достоверная взаимосвязь между неблагоприятным прогнозом и лабораторными признаками активной воспалительной реакции [4, 5]. Большое количество медиаторов воспаления было изучено в качестве индикаторов атеросклероза или предикторов его осложнений [7].

Таким образом, повышение концентрации неоптерина (НП) обнаруживается у больных с атеросклерозом, а его уровень коррелирует с распространенностью атеросклеротического процесса, степенью стенозирования артерий, концентрацией гомоцистеина, фибриногена и мочевой кислоты. Так, в исследовании Zourdidakis E. [8] показано, что при уровне НП $> 7,5$ нмоль/л риск ускоренного развития ИБС возрастает в 5 раз. У пациентов с ОКС до лечения уровень НП значительно выше, чем у больных хронической ИБС, а также у здоровых лиц. В последние годы, учитывая несомненную ценность кардиоспецифических изменений в иммунной системе для прогнозирования тяжести исхода ОКС, предложены новые модели стратификации рисков [9].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Однако, несмотря на огромное количество исследований иммунопатологических изменений при остром коронарном синдроме остается не исследованной возможность использования неоптерина и СРБ, как маркеров прогноза осложненного и неосложненного течения острого коронарного синдрома.

Формулирование целей статьи. В связи с этим целью данной работы являлось изучение динамики уровня НП и СРБ в зависимости от степени развития осложнений течения острого коронарного синдрома.

Изложение основного материала исследования. Нами было обследовано 122 пациента, среди которых 102 с острым коронарным синдромом: 36 (29,5%) пациентов с нестабильной стенокардией, 31 (25,4%) пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q, 35 (28,7%) пациентов с зубцом Q. У 33 больных (59,3%) наблюдалась передняя локализация поражения, у 23 (40,7%) – заднедиафрагмальная (нижний ИМ). Среди обследованных было 92 мужчины (75,2%) и 30 женщин (24,8%) средний возраст которых был $(65,9 \pm 5,4)$ лет. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от клинического течения заболевания и анализировались с точки зрения наличия осложнений течения острых коронарных синдромов (ранняя постинфарктная стенокардия, сердечная недостаточность и ОЛЖН). Контрольную группу составили 20 пациентов со стабильной стенокардией, средний возраст которых был $(55,9 \pm 2,4)$ лет, 15 мужчин и 5 женщин.

Исследовались следующие лабораторные показатели крови на 1-е, 7-е и 28 сутки заболевания: количественное содержание неоптерина в сыворотке крови иммуноферментным методом (с помощью наборов реактивов фирмы IBL, Германия) и уровень С – реактивного белка твердофазовым ферментно-связанным иммуносорбентным анализом («Eucardio», USA).

Полученные результаты и обсуждение. Динамика уровня исследуемого НП у различных категорий пациентов представлена в таблице 1. Распределение полученных результатов НП у пациентов ОКС значительно отличалось от нормального, поэтому для статистического анализа были использованы методы непараметрической статистики: парный критерий Вилкоксона для зависимых величин и тест Манна-Уитни для независимых. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Показано, что в целом у пациентов ОКС в первые сутки заболевания значение сывороточного уровня НП было увеличено в 4,5 раза в сравнении с группой контроля. В течение всего периода наблюдения уровень НП достоверно отличался от группы контроля у пациентов ОКС в целом и в выбранных подгруппах ($p < 0,05$). Отмеченное нами увеличение уровня НП в первые сутки ОКС несколько ниже описанного в литературе [27].

В дальнейшем на 7-е сутки ИМ отмечалось нарастание плазменного уровня НП, которое достигло статистической достоверности к 28-30 суткам ОКС в группе ИМ ($p < 0,05$) в сравнении со значением при поступлении.

Содержание НП у пациентов в возрастных группах до 60 лет и старше 60 лет было сопоставимым при определении в первые сутки ИМ.

На 7-е и 28-30-е сутки от начала заболевания значение НП было выше у пациентов старше 60 лет ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа найдены отрицательные корреляционные зависимости различной силы НП от возраста ($r_1 = -0,70$; $r_7 = -0,57$; $r_{28} = -0,49$). Возможно, у пациентов ОКС старше 60 лет более низкие значения могут быть связаны с естественным иммунодефицитом.

Таблица 1
Динамика содержания НП у больных ОКС

Пациенты ИМ	Уровень НП, нмоль/л		
	1-е сутки	7 сутки	28 сутки
В целом	14,34±0,98	37,37±1,15*	17,69±1,5**
Пациенты до 60 лет	4,73±1,2	7,13±1,5	5,3±0,72
Пациенты 60 лет и старше	4,32±1,22	6,74±1,3*	7,98±1,5**
Женщины	5,09±1,4	9,77±4,02*§	15,26±4,74*§#
Мужчины	4,34±1,03	6,74±0,81	7,1±0,8
С ГБ	4,74±1,13	7,32±1,33	8,13±0,17
Без ГБ	5,09±0,88	6,16±1,18	7,98±2,63
ОКССПСТ	16,32±1,18	18,16±1,5*	9,49±1,8**
ОКСБПСТ	8,51±1,71	5,54±1,5	7,95±0,82**
НС	8,18±1,5	8,23±0,56*	7,5±2,01**
Передний ИМ	14,7±1,18	17,1±1,52*	7,98±1,08#
Задний ИМ	10,9±0,86*	6,16±1,79	4,93±2,77**
Без СН	5,62±1,8	7,37±1,68	6,19±1,25
СН	34,36±0,97	26,88±1,23	7,76±1,32
Контроль	5,9±5,8		

Примечания: 1. # – $p < 0,05$ в сравнении со значением при поступлении;

2. * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля;

3. § – $p < 0,05$ различия между группами.

Значения НП у женщин были достоверно выше, чем у мужчин, начиная с 7-ых суток ОКС, отмечается тенденция ($p > 0,01$), а к 28 дню ($p > 0,05$). Наши данные совпадают с данными Garcia – Moll.X. и др. (2000) изучавших уровень неоптерина у женщин со СС и НС и отметивших, что, чем выше уровень НП на 28 сутки заболевания, тем выше риск развития ОКС ($p = 0,003$) [6].

При анализе влияния предшествующей гипертонической болезни на уровень НП у больных ОКС не было выявлено достоверных различий между группами, как в первые сутки, так и в последующем.

Известно, что глубина проникновения ИМ имеет значимое влияние на выраженность иммуновоспалительных реакций. В группе больных ОКССПСТ нами отмечено более существенное повышение концентрации НП, начиная с первых суток, которое достигло уровня статистической достоверности при последующих определениях по сравнению с группой больных с ИМ без зубца Q ($p = 0,01$). Полученные данные представлены на рисунке 2. Рядом авторов подобное разли-

чие в динамике НП у больных ОКССПСТ и ИМ ОКСБПСТ обосновывается повышенным выбросом НП, который больше при трансмуральном и крупноочаговом его поражении. Отмечалось достоверное повышение НП у больных ИМ, что было расценено в пользу макрофагально-моноцитарной активности у пациентов с ОКССПСТ.

В то же время при анализе динамики НП в зависимости от локализации поражения нами было получено достоверной разница в уровне НП у больных передним и задним ИМ на всем протяжении периода наблюдения ($p > 0,05$). Возможно, у больных передним инфарктом миокарда уровень НП выше, чем у больных с задней его локализацией, что объясняется большей выраженностью иммуновоспалительной реакции и активностью моноцитарно-макрофагальной системы, т.к имеет место более обширное поражение миокарда.

При проведении корреляционного анализа найдены положительные корреляционные зависимости НП от стадии СН ($r = 0,95$; $p = 0,043$).

Таким образом, уровень неоптерина ассоциируется с высоким функциональным классом и потерей массы у больных с сердечной недостаточностью. Что, связано с воздействием неоптерина на синтез ФНО- α в миокарде, который играет фундаментальное значение в ремоделировании миокарда. Таким образом, полученное в нашем исследовании отсутствие снижения уровня НП у части больных на 28-е сутки может свидетельствовать о развитии СН у этих пациентов.

При проведении корреляционного анализа найдены положительные корреляционные зависимости НП и СРБ (r (нп1-срп28)=0,77; r (нп28-срп7)=0,75) (см табл. 2). Исходя из этого, СРБ может рассматриваться в качестве самостоятельного предиктора рецидивов обострений ИБС. А Juan Carlos Kaski и соавт. (2004) рассматривали уровни НП и СРБ, как предвестники осложнений, и выявили следующую закономерность, если уровень НП превышает 7,5 нмоль/л в 5 раз и уровень СРБ > 3 мг/л в 3 раза возрастает риск развития осложнений ОКС [14, 21].

Таблица 2
Корреляционная зависимость неоптерина и СРБ в сыворотке крови больных ОКС ($M \pm m$) на 1-е, 7-е и 28-е сутки наблюдения

Показатели	1 сутки наблюдения	7 сутки наблюдения	28 сутки наблюдения
неоптерин	14,34±0,98	37,37±1,15	17,69±1,1
$p < 0,05$	r (СРБ28)=0,77		r (СРБ7)=0,75
СРБ	60,14±13,32	38,3±11,2	10,17±2,05

При оценке клеточного иммунитета у пациентов в обеих группах выявлено достоверное повышение уровня неоптерина и СРБ (табл. 2).

Уровень сывороточного неоптерина (НП) в группе с неосложненным течением оказался в пределах нормы, в группе с осложненным течением превышал норму в 2,5 раза. У пациентов с летальным исходом уровень НП был ниже 0,01, а при повторном анамнезе превышал норму почти в 2 раза. Отмечалась положительная корреляция между уровнем НП и СРБ и развитием осложнений у пациентов с ОКС ($r = 0,11$; $P < 0,05$).

Уровень СРБ достоверно повышался в группе с осложненным течением относительно контроля и групп с неосложненным течением (табл. 3.)

Таблица 3
Сравнительная характеристика уровней неоптерина и СРБ у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от исхода заболевания

Группы наблюдения	неоптерин (М±m) нмоль/л	СРБ (М±m) пг/мл
неосложненное течение	12,6±1,01	103,24±13,15
осложненное течение	24,36±0,46*°	173,36±12,99*°

· * – достоверность отличий относительно контроля при $P < 0,05$;

· ° – достоверность отличий относительно групп с неосложненным течением.

После изучения множества маркеров воспаления Американским центром по контролю и профилактике заболеваний совместно с Американской ассоциацией сердца в 2013 г. опубликовано сообщение с рекомендациями по использованию их в клинической практике как одного из направлений в общей оценке предикторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Сформулировано несколько положений: Прогностическая ценность высокочувствительного СРБ выше, чем всех остальных маркеров воспаления (класс IIa, уровень доказательности В). Другие маркеры воспаления, включая САА, фибриноген и провоспалительные цитокины, имеют биологические, экономические и аналитические ограничения и не должны использоваться для оценки коронарного риска в дополнение к СРБ (класс III, уровень доказательности С). Уровень вчСРБ не должен определяться во всей взрос-

лой популяции с целью выявления сердечно-сосудистого риска (класс III, уровень доказательности С). Однако, оценка СРБ как независимого маркера риска должна производиться у всех пациентов с факторами риска ИБС одновременно с клиническим обследованием, выявлением сопутствующих заболеваний, оценкой функции левого желудочка и других маркеров (включая тропонин) [10]. Повышение уровня вчСРБ может служить поводом для изменения образа жизни таких пациентов (класс IIa, уровень доказательности С). У пациентов с хронической ИБС или ОКС уровень СРБ может использоваться как независимый маркер при прогнозировании повторных сосудистых событий, включая смерть, ИМ и рестеноз после операций реваскуляризации (класс IIa, уровень доказательности В). Уровень вчСРБ может использоваться для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений. На сегодняшний день эти рекомендации не соответствуют наивысшему уровню доказательности, и, следовательно, необходимо продолжать изучение маркеров воспаления в качестве предикторов риска развития ССЗ и их осложнений.

Выводы из данного исследования. В результате изучения динамики уровня НП и СРБ, в зависимости от степени развития осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом, выраженной связи между значениями этих показателей не выявлено у пациентов с неосложненным течением. Что свидетельствует, вероятно, о локальном характере поражения и слабо отражается на концентрации данных показателей. В то время как у лиц с осложненным течением, а так же пациентов с летальным исходом отмечалось достоверное увеличение этих показателей уже на первые сутки, что может являться независимым предиктором госпитальных осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом.

Список литературы:

- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / N Engl J Med // – 1999-340. – P. 115-26.
- Biasucci L.M. / CDC/ANA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper / Circulation // – 2004-110. – P. 560-67.
- Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. / Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association / Circulation // – 2003-107. – P. 499-551.
- Ridker P.M., Danielson E., Rifai N. et al. / Blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial / Hypertension // – 2006-48. – P.73-79.
- Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. / Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses / BMJ // -2000-321. – P. 199-204.
- Szodoray P., Timar O. et al. TH1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines – immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease / Scand J Immunol // – 2006-64. – P. 336-44.
- Szodoray P., Timar O. et al. /TH1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines – immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease / Scand J Immunol // – 2006-64. – P. 336-44.
- Zouridakis E., Avanzas P. et al. / Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris / Circulation // – 2004-110. – P. 1747-53.
- Саидов М.З., Алиева М.Г., и др. /Прогностическая ценность кардиоспецифических изменений в иммунной системе при клинических исходах острого коронарного синдрома / Иммунология // – № 2. – 2015. – С. 110-114.
- Rossi E., Biasucci L.M., Citterio F. et al. / Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein / Circulation // – 2012-105. – P. 800-03.

Дегтярєва О.В.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

ДИНАМІКА КОНЦЕНТРАЦІЇ СИВОРОТОЧНОГО НЕОПТЕРИНУ ТА СРБ, В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЮ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ

Анотація

Досліджена динаміка рівня неоптерину та СРБ в залежності від ступеня розвитку ускладнень у хворих на гострий коронарний синдром. В результаті дослідження вираженого зв'язку між значеннями цих показників у пацієнтів з неускладненим перебігом не виявлено. У той час як у осіб з ускладненим перебігом, та пацієнтів з летальним наслідком відзначалося достовірне збільшення цих показників уже на першу добу гострого коронарного синдрому, що може бути незалежним предиктором госпітальних ускладнень у пацієнтів на гострий коронарний синдром.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, неоптерин, С-реактивний білок.

Degtiareva O.V.

V.N. Karazin Kharkiv National University

THE DYNAMICS OF SERUM NEOPTERIN AND CRP, ACCORDING TO THE DEGREE OF DEVELOPMENT THE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Summary

The dynamics of neopterin and CRP levels according to the degree of development of complications in patients with acute coronary syndrome. The study expressed connection between the values of these parameters in patients with uncomplicated course not been identified. While a in patients with complicated course, and patients with lethal outcome was a significant increase in these indices in the first days of acute coronary syndrome, which may be an independent predictor of hospital complications in patients with acute coronary syndrome.

Keywords: ocute coronary syndrome, neopterin, CRP.