

Горницька Ольга Володимирівна - к.біол.н., ст. наук. співроб. Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України; +38(050)5692388

Сторожук Борис Григорович - д.мед.н., проф. кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; +38(050)3133302

Сломінський Олександр Юрійович - к.біол.н., ст. наук. співроб. Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України; +38(050)5692388

© Романова В.О., Серкова В.К., Шершун С.В.

УДК: 616.12-005.4:591.11:616-07

Романова В.О.<sup>1</sup>, Серкова В.К.<sup>1</sup>, Шершун С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018), <sup>2</sup>Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова, кардіологічне відділення (вул. Пирогова, 46, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ЗНАЧУЩІСТЬ ЗМІН В АНАЛІЗІ КРОВІ В ДІАГНОСТИЦІ ЗАГОСТРЕННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

**Резюме.** Мета дослідження: визначення значущості показників аналізу крові в діагностиці загострення атеросклерозу й ІХС з метою попередження активації процесу атеротромбогенезу. Узагальнено результати обстеження 135 хворих на ІХС - 94 чоловіків і 41 жінки (середній вік - 57,24±5,12 року), у тому числі 92 пацієнтів зі стабільною ІХС і 43 - з нестабільною (прогресуючою) стенокардією. Виявлено відмінності в загальному і біохімічному аналізах крові у пацієнтів зі стабільним і нестабільним перебігом процесу. Відзначено, що зміни в загальному аналізі крові та збільшення рівня загальноприйнятих індикаторів запалення - С-реактивного протеїну і фібриногену асоціюються з фазовим перебігом атеросклерозу, періодами його загострень і ремісій, ступенем залучення в запальний процес судин і, меншою мірою, з наявністю артеріальної гіпертензії.

**Ключові слова:** стабільна ІХС, нестабільна стенокардія, запалення при атеросклерозі, лейкоцитарна формула, С-реактивний протеїн, фібриноген.

### Вступ

Результати численних досліджень останніх років свідчать про те, що запалення є одним з "наріжних каменів" атерогенезу і найважливішим пусковим механізмом гострих серцево-судинних ускладнень [2, 5, 10]. Встановлено, що лабораторні ознаки активної запальної реакції означають несприятливий прогноз у здорових осіб середнього і літнього віку, а також при наявності серцево-судинних захворювань [3, 13].

Відомо, що у відповідь на секрецію запальними клітинами бляшок, що формуються, інтерлейкіну-6 та інших факторів гепатоцити синтезують протеїни, що отримали назву білків гострої фази. Ступінь підвищення їх вмісту в крові тісно пов'язана із загальною площею атеросклеротичних бляшок, що формуються на момент дослідження, і тому може відображати особливості атеросклеротичного, по природі запального, процесу. Найбільш відомі С-реактивний протеїн (СРП), фібриноген, сироватковий амілоїд А [14].

Фібриноген не тільки грає важливу роль в каскаді реакцій згортання крові, але також стимулює проліферацію гладком'язових клітин, збільшує в'язкість крові, має мітогенні властивості і може бути ознакою запалення. Зростання концентрації фібриногену в плазмі навіть у межах референсних значень, за даними ряду авторів, корелює зі збільшенням ризику ускладнень серцево-судинних захворювань. Рівень фібриногену у хворих зі стенокардією збільшується перед розвитком інфаркту міокарда [15].

Навіть незначно підвищений рівень СРП, який може бути визначений тільки високочутливим аналітичним методом, відображає активність запалення у внутрішній

оболонці судин і є достовірною ознакою атеросклерозу [7, 14]. Проспективні дослідження свідчать, що високий рівень СРП плазми достовірно і незалежно пов'язаний з ризиком розвитку інфаркту міокарда (ІМ), інсульту й ураження периферичних артерій як у здорових осіб, так і при симптомах атеросклерозу. Базовий рівень СРП розцінюється як предиктор судинних ускладнень [6, 14].

Хоча в діагностиці латентного неспецифічного запалення у хворих на ІХС істотна роль належить визначенню високочутливим методом рівня СРП в крові, вмісту ТНФ- $\alpha$  та інших прозапальних і протизапальних цитокінів, проте методики визначення цих індикаторів запалення досить складні і не завжди доступні для практичного використання, особливо в амбулаторних умовах.

За даними ряду авторів [8, 9, 12], до теперішнього часу в діагностиці субклінічного запалення не втратив свого значення загальний аналіз крові. У дослідженні GISSI серед 11 324 пацієнтів з гострим ІМ і рівнем лейкоцитів в крові менше  $6,0 \times 10^9$ /л смертність протягом 4 років склала 6,9 %, при вмісті лейкоцитів більше  $9,0 \times 10^9$ /л - 17,7 %. При цьому прогностична значущість лейкоцитозу мала незалежний від виразності інших факторів атерогенезу характер.

Виходячи з вище сказаного, метою цього дослідження було визначення значущості показників аналізу крові в діагностиці загострення атеросклерозу й ІХС з метою попередження активації процесу атеротромбогенезу.

### Матеріали та методи

Узагальнено результати обстеження 135 хворих ІХС - 94 чоловіків і 41 жінки (середній вік - 57,24±5,12

року). Контрольну групу склали 30 здорових осіб, порівнянних за статтю (22 чоловіків і 8 жінок) і віком (середній вік -  $55,37 \pm 4,82$  роки). Всі пацієнти підписали згоду на участь в дослідженні. У 92 пацієнтів була діагностована стабільна ІХС, у тому числі у 45 - стенокардія напруги II функціонального класу (ФК) і у 47 - III ФК; у 43 - нестабільна (прогресуюча) стенокардія.

Стабільну ІХС діагностували відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2013) [4]. Діагноз ґрунтувався на наявності нападів стенокардії, перенесеного раніше інфаркту міокарда (79 хворих), даних коронарографії (73 пацієнта) і/або - на результатах велоергометричної проби.

Постінфарктний кардіосклероз діагностували на підставі анамнезу, підтвердженого медичною документацією, типових змін на електрокардіограмі і/або на підставі виявлених при ехокардіографічному обстеженні зон сегментарної гіпо- або акінезії.

Діагноз нестабільної стенокардії ґрунтувався на клінічній картині прогресуючої стенокардії: почастішання нападів стенокардії напруги, поява нападів стенокардії спокою протягом останніх чотирьох тижнів, зниження толерантності до фізичного навантаження. При цьому були відсутні стійкі зміни сегмента ST або зубця T на ЕКГ, порушення локальної скоротливості міокарда за даними Ехо-КГ, було відсутнє підвищення рівнів МВ-КФК і тропоніну T в крові. Розвиток останнього нападу стенокардії у включених в дослідження хворих спостерігався не пізніше 5-го дня до госпіталізації.

Серед обстежених у 68 з 135 пацієнтів з ІХС мала місце гіпертонічна хвороба II-III стадії 2-3-го ступеня.

У дослідження не включали хворих з гострими і хронічними запальними процесами; порушенням функції печінки і нирок; декомпенсованим цукровим діабетом, захворюваннями щитовидної залози; ожирінням 3-4 ступеня; хронічною серцевою недостатністю ІІБ-II стадії; алергічними та інфекційними захворюваннями; з алкогольною чи наркотичною залежністю.

Усім пацієнтам було проведено стандартне обстеження, що включало опитування, огляд, визначення індексу маси тіла, реєстрацію стандартної ЕКГ, ЕхоКГ, клінічні аналізи крові, сечі, біохімічні дослідження крові: визначення активності ферментів - МВ-КФК, АСТ, АЛТ, вмісту тропонінів T і I, креатиніну, сечовини, електролітів. Крім того, для оцінки активності запального процесу у хворих на ІХС, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2013), визначали рівень фібриногену за методом Клауса і С-реактивного протеїну (СРП) високочутливим методом (набір реактивів "hsCRP ELISA", виробництва "DRG" (США)).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 10.0. Використовували методи параметричної та непараметричної статистики: розраховували середні величини, їх стандартні помилки, проводили кореляційний аналіз. Достовірність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента або

непараметричних методами.

### Результати. Обговорення

Оскільки нестабільна (прогресуюча) стенокардія пов'язана, як правило, з пошкодженням покришки атеросклеротичної бляшки, зумовленої активацією хронічного латентного запалення, трансформацію стабільної ІХС в нестабільну стенокардію можна розглядати як клінічну маніфестацію загострення атеросклеротичного процесу. З цієї точки зору являє інтерес зіставлення індикаторів запалення у пацієнтів зі стабільним і нестабільним перебігом захворювання (табл. 1).

У хворих з нестабільною стенокардією в порівнянні з контрольною групою мало місце помірне збільшення ШОЕ ( $16,52 \pm 0,71$  мм/год.,  $p < 0,05$ ) при верхніх референсних значеннях кількості лейкоцитів ( $7,86 \pm 0,45 \times 10^9$ /л). У лейкоцитарній формулі був відзначений помірний нейтрофілоз. В якості одного з індикаторів запального процесу ми використовували відношення негранулоцитарних форм лейкоцитів (лімфоцитів і моноцитів) до гранулоцитарних (нейтрофілів). Цей показник у хворих на нестабільну стенокардію був зменшений в порівнянні з показником контрольної групи ( $0,33 \pm 0,02$  од.,  $p < 0,05$ ).

Рівень фібриногену у хворих з нестабільною стенокардією достовірно перевищував показники не тільки осіб контрольної групи, а й хворих з II ФК стабільної стенокардії, і був вище, хоча і недостовірно, ніж у пацієнтів з III ФК.

Вміст СРП у хворих з нестабільним перебігом ІХС істотно перевищував його показники у пацієнтів зі стабільним перебігом захворювання, що свідчило про значну активацію запального процесу у хворих цієї групи.

При оцінці змін загального аналізу крові у хворих зі стабільною ІХС виявлені референсні значення ШОЕ і кількості лейкоцитів, з деякою тенденцією до їх збільшення в порівнянні з контрольною групою. Аналіз лейкоцитарної формули показав, що у хворих на стабільну ІХС мало місце достовірне в порівнянні з контрольною групою збільшення відсотка лімфоцитів, що може, певною мірою, свідчити про наявність латентного імунного запального процесу [11]. Звертає увагу протилежна, в порівнянні з групою хворих з нестабільною стенокардією, спрямованість зміни відношення негранулоцитів до гранулоцитів - його істотне збільшення як в порівнянні з групою контролю, так і при зіставленні з пацієнтами з нестабільною стенокардією.

Зміни лейкоцитарної формули мало залежали від функціонального класу стенокардії. Отже, збільшення відношення негранулоцитарних і гранулоцитарних форм лейкоцитів свідчить про можливу наявність латентного імунного запального процесу у хворих на стабільну ІХС, але не характеризує його тяжкість.

Звертає увагу істотне підвищення рівня фібриногену у хворих з важким перебігом стабільної ІХС. У пацієнтів з ФК III вміст фібриногену мало відрізнявся від показників у хворих з нестабільним перебігом про-

**Таблиця 1.** Зміни в аналізі крові залежно від клінічного варіанту ІХС.

Показники	Контрольна група (n=36)	ФКII СС (n=45)	ФКIII СС (n=47)	P <sub>1</sub>	НСС (n=43)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
ШОЕ, мм/год.	7,56±0,94	9,65±0,57	10,12±0,54*	>0,05	16,52±0,48*	<0,05	<0,05
Лейкоцити, x10 <sup>9</sup> /л	5,87±0,56	6,23±0,41	7,09±0,39*	>0,05	7,85±0,31*	<0,05	>0,05
Нейтрофіли, %	62,73±3,71	62,88±2,54	63,22±3,11	>0,05	66,53±2,13	>0,05	>0,05
Лімфоцити, %	25,34±0,74	27,12±0,44	27,96±0,37	>0,05	29,79±0,27*	<0,05	<0,05
(Лімф+Мон)/ Нейтр., од.	0,52±0,02	0,54±0,01	0,53±0,03*	>0,05	0,33±0,02	<0,05	>0,05
Фібриноген, г/л	2,64±0,28	3,19±0,23	3,84±0,17*	>0,05	3,96±0,21*	<0,05	>0,05
hsCRP, мг/л	0,87±0,04	2,74±0,17*	3,78±0,19*	<0,05	6,18±0,24*	<0,05	<0,05

**Примітки:** \* - достовірність відмінностей показників у порівнянні з контрольною групою при  $p < 0,05$ ; p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою хворих з ФК II СС; p<sub>2</sub> - достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою хворих з ФК III СС; СС - стабільна стенокардія; НС - нестабільна стенокардія.

цесу. У цій же групі мало місце і суттєве підвищення рівня високочутливого СРП. Це може свідчити про те, що активація атеросклеротичного процесу передуює клінічній маніфестації нестабільності ІХС. Визначення межових значень досліджуваних показників у відповідних групах в залежності від характеру перебігу та поєднання з АГ [1] показало, що істотне збільшення рівня фібриногену (понад 3,5 г/л) і/або вмісту СРП (більше 3 мг/л) може бути доклінічним предиктором нестабільності перебігу і розвитку гострого коронарного синдрому. Передбачувана цінність підвищення рівня фібриногену і СРП збільшується при поєднанні зі змінами відношення негранулоцитів до гранулоцитів в сторону його зменшення.

Для оцінки ступеня впливу АГ на досліджувані показники запалення при різних клінічних варіантах стенокардії ми провели зіставлення цих показників окремо в двох групах хворих - без АГ і при її наявності. Встановлено, що наявність АГ істотним чином не впливала на показники загального аналізу крові, що характеризують імунне запалення у хворих на ІХС. Виразність змін в обох групах обстежених в більшій мірі асоціювалася з нестабільністю стенокардії. Приєднання АГ не сприяло подальшому достовірному збільшенню рівня фібриногену. Мабуть, гіперфібриногенемія в основному асоціюється з наявністю атеросклерозу і в меншій мірі з наявністю АГ. Оскільки збільшення концентрації фібриногену в плазмі навіть у межах референсних значень корелює з підвищенням ризику ускладнень серцево-судинних захворювань, його можна розцінювати як незалежний предиктор серцево-судинної смертності, нефатального ІМ і ризику реваскуляризації.

У той же час поєднання ІХС та ГХ супроводжувалося більш серйозним і достовірним підвищенням рівня СРП в порівнянні з показниками групи хворих без ГХ (4,11±0,15 і 3,41±0,14 мг/л, відповідно,  $p < 0,01$ ). Відмінності між показниками рівня СРП у хворих з II і III

функціональними класами стенокардії у хворих з поєднанням ІХС та ГХ була менш істотною, можливо за рахунок того, що на збільшення СРП у хворих цієї групи впливали не тільки виразність коронарного атеросклерозу, а й наявність АГ.

Відзначено наявність кореляційних зв'язків між ступенем збільшення рівня СРП і ШОЕ, особливо у хворих з нестабільною стенокардією ( $R_{sp} = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ).

Таким чином, отримані в дослідженні дані підтверджують роль запалення в процесі атерогенезу і формуванні нестабільності перебігу ІХС та свідчать про можливість використовувати індикатори запалення як предикторів нестабільності ІХС.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих на ІХС мають місце зміни біомаркерів запалення, у тому числі і показників периферичної крові. Ці зміни асоціюються з фазовим перебігом атеросклерозу, періодами його загострень і ремісій, ступенем залучення в запальний процес судин і, меншою мірою, з наявністю артеріальної гіпертензії.

2. Плазмовий маркер хронічного латентного запалення судинної стінки (СРП) може допомогти виявленню індивідуумів з високим ризиком загострення атеросклерозу й ІХС. Прогностична значущість підвищеного рівня СРП збільшується при його поєднанні з підвищенням рівня фібриногену і змінами в загальному аналізі крові.

Перспективою подальших розробок є проведення досліджень з пошуку маркерів дестабілізації атеросклеротичного процесу і прогресування пов'язаних з ним захворювань. Виявлення ранніх маркерів пошкодження серцево-судинної системи дозволить сформувати групи ризику, своєчасно організувати проведення профілактичних заходів, тим самим сприяючи попередженню несприятливих серцево-судинних подій.

### Список посилань

1. Антомонов, М. Ю. (2006). *Математическая обработка и анализ медико-биологических данных*. Киев: "Малый друк".
2. Братусь, В. В., & Талаева, Т. В. (2007). Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза. *Український кардіологічний журнал*, 1, 90-96.
3. Лутай, М. И., Голикова, И. П., & Деяк,

- С. И. (2006). Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска. *Український медичний часопис*, 2(52), 80-83.
4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. (2013). *European Heart Journal*, 34(38), 2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296.
  5. Anogeianaki, A., Angelucci, D., Cianchetti, E., Dalessandro, M., Maccaro, G., Saggini, A., ... Shaik-Dasthagirisahab, Y. (2011). Atherosclerosis: A Classic Inflammatory Disease. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 24(4), 817-825. doi:10.1177/039463201102400401.
  6. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. (2010). *The Lancet*, 375(9709), 132-140. doi:10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
  7. Devaraj, S., Singh, U. & Jialal, I. (2008). The Evolving Role of C-Reactive Protein in Atherothrombosis. *Clinical Chemistry*, 55(2), 229-238. doi:10.1373/clinchem.2008.108886.
  8. Dragu, R., Huri, S., Zuckerman, R., Suleiman, M., Mutlak, D., Agmon, Y., ... Aronson, D. (2008). Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 196(1), 405-412. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.022.
  9. Gach, O., Nys, M., Deby-Dupont, G., Chapelle, J., Lamy, M., Pi?rard, L. A. & Legrand, V. (2006). Acute neutrophil activation in direct stenting: Comparison of stable and unstable angina patients. *International Journal of Cardiology*, 112(1), 59-65. doi:10.1016/j.ijcard.2005.09.010.
  10. Hansson, G. K., & Hermansson, A. (2011). The immune system in atherosclerosis. *Nature Immunology*, 12(3), 204-212. doi:10.1038/ni.2001.
  11. Horne, B. D., Anderson, J. L., John, J. M., Weaver, A., Bair, T. L., Jensen, K. R. ... Muhlestein, J. B. (2005). Which White Blood Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk? *Journal of the American College of Cardiology*, 45(10), 1638-1643. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.054.
  12. Imano, H., Sato, S., Kitamura, A., Kiyama, M., Ohira, T., Shimamoto, T. & Iso, H. (2007). Leukocyte count is an independent predictor for risk of acute myocardial infarction in middle-aged Japanese men. *Atherosclerosis*, 195(1), 147-152. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.002.
  13. Packard, R. R. & Libby, P. (2007). Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. *Clinical Chemistry*, 54(1), 24-38. doi:10.1373/clinchem.2007.097360.
  14. Ridker, P. M. (2016). Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *European Heart Journal*, 37(22), 1720-1722. doi:10.1093/eurheartj/ehw024.
  15. Yarnell, J. & McCrum, E. (2005). Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study. *European Heart Journal*, 26(4), 332-342. doi:10.1093/eurheartj/ehi052.

**Романова В.А., Серкова В.К., Шершун С.В.**

#### ЗНАЧИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ В АНАЛИЗЕ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ ОБОСТРЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**Резюме.** Цель исследования: определение значимости показателей анализа крови в диагностике обострения атеросклероза и ИБС с целью предупреждения активации процесса атеротромбогенеза. Обобщены результаты обследования 135 больных ИБС - 94 мужчин и 41 женщины (средний возраст - 57,24±5,12 года), в том числе 92 пациентов со стабильной ИБС и 43 - с нестабильной (прогрессирующей) стенокардией. Выявлены различия в общем и биохимическом анализе крови у пациентов со стабильным и нестабильным течением процесса. Отмечено, что изменения в общем анализе крови и увеличение уровня общепринятых индикаторов воспаления - C-реактивного протеина и фибриногена ассоциируются с фазовым течением атеросклероза, периодами его обострений и ремиссий, степенью вовлечения в воспалительный процесс сосудов и, в меньшей степени, с наличием артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** стабильная ИБС, нестабильная стенокардия, воспаление при атеросклерозе, лейкоцитарная формула, C-реактивный протеин, фибриноген.

**Romanova V.O., Serkova V.K., Shershun S.V.**

#### THE IMPORTANCE OF CHANGES IN BLOOD ANALYSIS IN THE DIAGNOSTICS OF EXACERBATION OF ISCHEMIC HEART DISEASE

**Summary.** The purpose of the study: the determination of the significance of blood test parameters in the diagnosis of atherosclerosis and coronary heart disease in order to prevent the activation of the atherothrombogenesis process. The results of the survey of 135 patients with coronary heart disease are summarized. There are 94 men and 41 women (mean age 57,24±5,12 years), including 92 patients with stable coronary heart disease and 43 with unstable (progressive) angina. The differences in complete and biochemical blood tests in patients with stable and unstable course of the process are revealed. It is noted that changes in the complete blood count and increase in the C-reactive protein and fibrinogen levels are associated with the atherosclerosis phase, its exacerbations and remissions periods, the degree of the vessels involvement in the inflammation and, to a lesser extent, the arterial hypertension presence.

**Key words:** stable coronary heart disease, unstable angina, inflammation at atherosclerosis, leukocyte formula, C-reactive protein, fibrinogen.

Рецензент - д.мед.н., проф. Осовська Н.Ю.

Стаття надійшла до редакції 27.06.2017р.

Романова Валентина Олександрівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; (0432) 661198, +38 (096) 6841239; voromanova90@gmail.com

Серкова Валентина Костянтинівна - д.мед.н., проф. кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; (0432) 570850, +38 (095) 4680386; serkova.md@gmail.com

Шершун Сергій Володимирович - зав. кардіологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова; (0432) 66-16-59