

Иммунологические Маркеры И Прогностические Критерии Острого Коронарного Синдрома

Ганиева Шахзода Шавкатовна

Бухарский государственный медицинский университет, Бухара, Узбекистан

Аннотация: Статья посвящена изучению и разработке прогностических критериев тяжести острого коронарного синдрома, что имеет большое значение для органов здравоохранения при организации специализированной кардиологической и ренаимационной службы. Предложенный способ позволяет ранней диагностике и профилактике развития инфаркта миокарда, что имеет важное практическое значение.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, острый коронарный синдром, цитокины, прогноз.

Введение. Во всем мире смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на первом месте и составляет ~60% в структуре общей смертности.

Некоторыми отечественными и зарубежными учеными были изучены особенности клинических проявлений и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин. Определено, что женщины чаще имеют более тяжелое течение ишемической болезни сердца (ИБС), чем мужчины и большее количество факторов риска [2].

Особый интерес представляют вопросы гендерных различий у пациентов с ИБС, атипичной формой стенокардии. ИБС не является линейно прогрессирующим, стабильным процессом. Для ИБС характерна смена фаз стабильного течения и обострения болезни. В популяции только около 40–50% всех больных знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50–60% заболевание остается нераспознанным [1].

Больные с диагнозом стабильной стенокардии умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем не имеющие этого заболевания [4].

Цель исследования: Изучение цитокинового статуса при остром коронарном синдроме зависимости от пола для разработки критериев тяжести его течения.

Материалы и методы исследования:

В исследовании были включены 120 больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в возрасте от 25 до 85 лет (средний возраст мужчин $62,6 \pm 1,47$ лет, а женщин $63,4 \pm 1,14$ лет). Группу сравнения составили больные с прогрессирующей стенокардией (ПС), всего 65 больных, из них 31 женщин и 34 мужчин (средний возраст $64,2 \pm 1,37$ лет).

Верификацию ОКС проводили по требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), классифицировали по международной классификации болезней (МКБ-10).

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программ «Excel» из пакета приложений Microsoft Office XP (Microsoft, США).

Результаты и их обсуждение.

Соотношение мужчин-66 (55,0%) и женщин-54 (45,0%) было 1,2:1,0. Сравнительный анализ частоты ОКС с учетом пола показал учащение случаев ОКС у мужчин в возрасте 50 лет и старше- 57 (86,4%), у женщин в возрасте от 50 до 74 лет- 44 (81,5%), (рисунки 1,2, табл 1).



Рисунок 1. Возрастная структура мужчин с ОКС

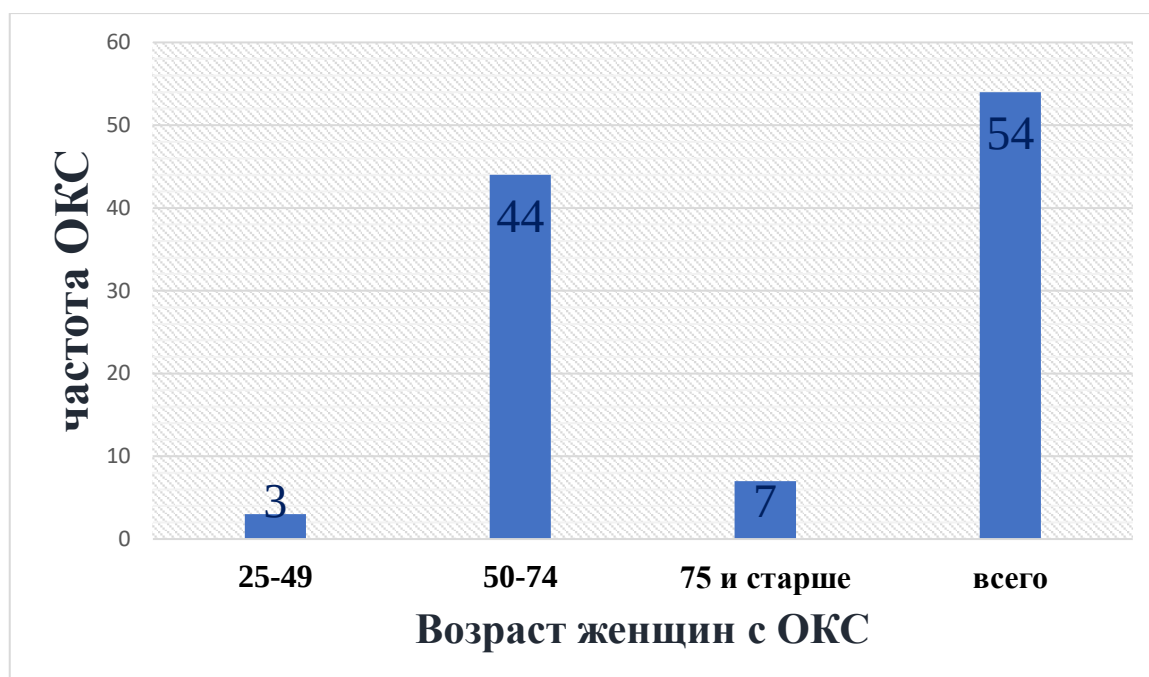


Рисунок 2. Возрастная структура женщин с ОКС

Таблица 1. Распределение больных с ОКС по полу и возрасту

Возраст больных	мужчины		женщины	
	абс	%	абс	%
25-49	9	13,6	3	5,5
50-74	43	65,2	44	81,5
75 и старше	14	21,2	7	13,0
всего	66	100	54	100

Важным элементом исследования является изучение гендерных особенностей механизма развития ОКС, для чего необходимо комплексное изучение иммунологических и биохимических параметров крови.

Для сравнительной оценки проводимых результатов исследования больных распределили с учетом пола:

1-группа включает 54 женщин с ОКС

2-группа включает 66 мужчин с ОКС

3-группа сравнения включает 65 больных с ПС

При проведении расчета показателей общего анализа крови в зависимости от пола у пациентов 1-группы установлена анемия $-107,1 \pm 2,01$ г/л и повышение СОЭ до $17,9 \pm 1,22$ мм/ч против показателей 2-группы: $115,3 \pm 1,33$ г/л и $13,8 \pm 0,78$ мм/ч соответственно (табл.2).

Таблица 2. Общие лабораторные анализы крови, (М $\pm$ m)

Показатели	1-группа n=54	2-группа n=66	3-группа n=65
Гемоглобин (Нв), г/л	$107,1 \pm 2,01^*$	$115,3 \pm 1,33$	$110,9 \pm 1,98$
эритроциты, $\times 10^9$ /л	$3,6 \pm 0,07$	$3,8 \pm 0,04$	$3,6 \pm 0,06$
Лейкоциты, $\times 10^{10}$ /л	$7,4 \pm 0,29$	$7,6 \pm 0,28$	$7,2 \pm 0,22$
СОЭ, мм/ч	$17,9 \pm 1,22^*$	$13,8 \pm 0,78$	$16,1 \pm 1,14$
Лимфоциты (%)	$24,7 \pm 0,79$	$24,6 \pm 0,79$	$25,0 \pm 1,04$
Моноциты (%)	$4,4 \pm 0,34$	$4,8 \pm 0,28$	$4,5 \pm 0,30$

Примечание: * Значения достоверны по отношению к показателям 2-группы ($P < 0,05$)

В группе сравнения показатели общего анализа крови были на уровне показателей 1-группы.

Таким образом, сравнительный анализ крови показал течение ОКС у женщин на фоне анемии 1 степени и повышения СОЭ до $17,9$ мм/ч.

Для изучения биохимического статуса больных с ОКС с учетом пола были определены уровень глюкозы, общего белка, креатинина, мочевины, общего билирубина, АЛТ, АСТ, фибриногена.

Полученные результаты биохимического исследования крови больных показали отличительные стороны в группе сравнения (табл.3).

Таблица 3. Биохимический спектр крови (М $\pm$ m)

Показатели	1-группа n=54	2-группа n=66	3-группа n=65
Глюкоза, г/л	$7,6 \pm 0,62$	$6,9 \pm 0,44$	$6,7 \pm 0,36$
Общий белок, г/л	$64,4 \pm 1,0$	$63,7 \pm 1,02$	$62,3 \pm 1,37$
Общий билирубин	$17,8 \pm 0,56$	$18,5 \pm 1,5$	$17,4 \pm 0,57$
Непрямой билирубин	$4,3 \pm 0,29$	$4,3 \pm 0,81$	$4,2 \pm 0,28$
АЛТ	$31,2 \pm 3,61$	$32,1 \pm 1,61^{\wedge}$	$39,2 \pm 1,45^*$
АСТ	$31,4 \pm 1,79$	$31,3 \pm 1,87^{\wedge}$	$39,5 \pm 2,02^*$
Мочевина, ммоль/л	$7,8 \pm 1,11$	$7,9 \pm 0,43^{\wedge}$	$6,4 \pm 0,23$
Креатинин, ммоль/л	$49,2 \pm 1,05$	$48,7 \pm 1,11^{\wedge\wedge}$	$63,6 \pm 0,84^{**}$
фибриноген	$3,1 \pm 0,12$	$3,2 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,12$

Примечание: * Значения достоверны по отношению к 1- группе: ($*P < 0,05$ - $** 0,001$);

$^{\wedge}$ Значения достоверны по отношению к 3-группе: ($^{\wedge}p < 0,05$ - $^{\wedge\wedge}p, 0,001$).

Так, концентрации печеночных трансаминаз у женщин с ОКС в среднем составляют: АЛТ- $31,2 \pm 3,61$ ммоль/л, у мужчин - $32,1 \pm 1,61$ ммоль/л и АСТ - $31,4 \pm 1,79$ ммоль/л, у мужчин- $31,3 \pm 1,87$ ммоль/л.

При этом АЛТ и АСТ у пациентов сравнительной группы была повышена до $39,2 \pm 1,45$ ммоль/л и $39,5 \pm 2,02$ ммоль/л соответственно, против показателей как 1-й группы, так и 2-й группы пациентов. Следовательно, печеночные трансаминазы (АЛТ и АСТ) являются индикатором перехода ОКС в ПС.

Выявили такое повышение уровня креатинина при ПС, против показателей 1-й и 2-й группы ($p < 0,001$), (табл.3).

Изучение характера воспаления при ОКС позволяет прогнозированию перехода ОКС в инфаркт миокарда (ИМ) или в прогрессирующую стенокардию (ПС) и выбору тактики дальнейшего ведения пациентов данной категории.

Полученные результаты не имеют статистическую значимость, хотя показывают развитие ОКС у женщин на фоне анемии.

Таким образом, анализ биохимических показателей крови при ОКС позволил установить отсутствие гендерной связи между механизмом его формирования и перехода в ИМ и/или ПС.

Изучение цитокинов при ОКС показало повышение уровня ИЛ-1 до $77,6 \pm 1,29$ пг/мл по отношению показателей больных сравнительной и 2-й группы: $60,6 \pm 1,14$ пг/мл и $65,0 \pm 2,12$ пг/мл соответственно, $P < 0,05$ (табл.4).

Таблица 4. Цитокины при ОКС

Показатели	1-группа n=54	2-группа n=66	3-группа n=65
ИЛ-1, пг/мл	$77,6 \pm 1,29$	$65,0 \pm 2,12^*$	$60,6 \pm 1,14^*$
ИЛ-10, пг/мл	$29,7 \pm 2,71$	$43,8 \pm 2,19^*$	$34,5 \pm 0,28^{\wedge}$
VEGF,	$92,7 \pm 3,51$	$104,5 \pm 2,15^*$	$98,4 \pm 0,06$

Примечание: * Значения достоверны по отношению к 1- группе: (* $P < 0,05$ - ** $0,001$);

$\wedge$ Значения достоверны по отношению к 2-группе: ($\wedge p < 0,05$ - $\wedge p, 0,001$).

При этом, пороговым уровнем, свидетельствующим о развитии воспаления при ОКС у женщин, является концентрация ИЛ-1 $> 67,0$ пг/мл.

ОКС у женщин сопровождается также снижением уровня ИЛ-10 в 1,5 раза, против значений 2-й группы- $43,8 \pm 2,19$ пг/мл. Следовательно, у женщин ОКС сопровождается на фоне снижения ИЛ-10, при этом пороговый уровень составляет ИЛ-10 $< 6,25$ пг/мл.

При этом необходимо отметить, что ИЛ-10 сравнительной группы снижен до- $34,5 \pm 0,28$ пг/мл, против показателей 2-й группы ($p < 0,05$). А значить, при переходе ОКС в ПС наблюдается снижение ИЛ-10, что свидетельствует об истощении защитных механизмов иммунитета.

Известно, что ИЛ-10 в определенных условиях может стимулировать синтез иммуноглобулинов, активировать Т-клетки с цитотоксическим действием [8].

Следовательно, полученные результаты подтверждают процесс нарушения микроциркуляции в миокарде и снижение активации защиты при ОКС у женщин. При этом ОКС у мужчин характерно активация защитной системы организма в 1,5 раза, что показывает повышение уровня ИЛ-10 по сравнению ОКС у женщин.

Изучение состояния сосудистого фактора эндотелина при ОКС позволило выявить нарастание концентрации VEGF у мужчин до-104,5±2,15 пг/мл по отношению показателей 1-й группы-92,7±3,51 пг/мл ($p<0,05$). Следовательно, у мужчин при ОКС в ответ на повреждение сосудистой стенки в результате нарушения микроциркуляции в миокарде и спазма коронарных сосудов отмечается повышение фактора сосудистого эндотелина в крови в 1,12 раза против значений 1-й группы (у женщин).

Таким образом, механизм развития ОКС у женщин тесно взаимосвязан с нарушением межклеточного взаимодействия на уровне клеточных структур, что определяется состоянием синтеза про и противовоспалительных цитокинов. Активность маркеров воспаления имеет важное прогностическое значение для оценки прогрессирования ССЗ. У женщин в постменопаузальном периоде высокий риск развития и прогрессирования ССЗ и развития ОКС. Для раннего выявления риска развития ОКС и профилактики ИМ важно регулярное обследование и изучение цитокинового статуса.

Таким образом, у женщин ОКС без подъема ST-сегмента протекает на фоне анемии и лимфоцитопении.

Сравнительный анализ изученных показателей крови у мужчин в зависимости от состояния ST-сегмента, при ОКС с подъемом ST-сегмента показало повышение уровня Hb до 120,7±1,33 г/л против данных мужчин без его подъема -113,9±2,35 г/л. Остальные показатели не зависели от ST-сдвига и были на одинаковом уровне у мужчин.

Таким образом, для мужчин характерно отсутствие связи лабораторных показателей крови со сдвигом ST-сегмента.

Интересен был патомеханизм течения ОКС на молекулярном уровне. Для сравнительной оценки полученных данных были проведены исследования по изучению цитокинового профиля.

Выявили достоверное повышение концентрации ИЛ-1 у женщин с подъемом ST-сегмента -103,4±3,0 пг/мл против значений 1а-группы -61,3±1,69 пг/мл ($p<0,001$). Полученный результат доказывает развитие системного воспаления у женщин при ОКС с подъемом ST-сегмента (табл.6).

Известно, что ИЛ-10 препятствует развитию постгипоксической гипервозбудимости нейронов на этапе реоксигенации, ингибируя спонтанный синхронный Ca^{2+} -спайк, и защищает ГАМК-ергические нейроны от гибели, восстанавливая в них эффект preconditionирования [14].

Таблица 6. Цитокины при ОКС в зависимости от состояния ST-сегмента

Показатели	1а-группа n=45	1б-группа n=35
ИЛ-1, пг/мл	61,3±1,69	103,4±3,0**
ИЛ-10, пг/мл	44,9±2,42	35,5±2,96*
VEGF,	88,5±3,32	45,4±2,53**

Примечание: * Значения достоверны по отношению к 1а-группе: (* $P<0,05$ - ** 0,001);

В исследовании по изучению концентрации ИЛ-10 при ОКС у женщин установлено статистически значимое снижение его до 35,5±2,96 пг/мл при ОКС с подъемом сегмента ST, против данных 1а-группы-44,9±2,42 пг/мл ($P<0,05$).

Следовательно, полученный результат изучения ИЛ-10 при ОКС у женщин свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов защиты, направленные на сохранение коронарной микроциркуляции.

VEGF – гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор с молекулярной массой 46-48 кД, продуцируемый различными типами клеток и существующий, по крайней мере, в пяти изоформах, имеющих сходную биологическую активность, но существенно различающихся по биологической доступности [9,15].

VEGF – потенциальный митоген для эпителиальных клеток сосудов, для микро- и макроvasкулярных клеток кровеносных и лимфатических сосудов; при этом транскрипция мРНК VEGF индуцируется различными факторами роста и цитокинами, включая PDGF, EGF, фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor) TNF α , TGF β 1, IL-1 β , IGF II [24,29].

Он оказывает сильное влияние на проницаемость сосудов, является мощным ангиогенным белком в различных экспериментальных системах, принимает участие в процессах неоваскуляризации в патологических ситуациях.

Показатель сосудистого фактора эндотелина определяет риск трансформации ОКС в ИМ и/или стенокардию.

В исследовании установлено статистически значимое повышение уровня VEGF в 1,9 раза ($88,5 \pm 3,32$ пг/мл) у женщин 1а-группы по отношению к показателям 1б группы- $45,4 \pm 2,53$ пг/мл ($p < 0,05$).

Следовательно, повышение уровня сосудистого фактора эндотелина свидетельствует об усилении васкуляризации у женщин при ОКС без подъема ST сегмента.

Сравнительная оценка цитокинового статуса у мужчин при ОКС показал повышение уровня ИЛ-1 в 1,7 раза ($93,3 \pm 2,94$ пг/мл) против показателей 2а группы- $54,0 \pm 1,15$ пг/мл ($p < 0,05$), (табл.7).

Таблица 7. Цитокины при ОКС в зависимости от состояния ST сегмента

Показатели	2а-группа n=45	2б-группа n=35
ИЛ-1, пг/мл	$54,0 \pm 1,15$	$93,3 \pm 2,94^*$
ИЛ-10, пг/мл	$60,7 \pm 1,72$	$28,9 \pm 2,11^{**}$
VEGF,	$151,7 \pm 5,97$	$89,0 \pm 3,66^*$

Примечание: * Значения достоверны по отношению к 1а- группе: (* $P < 0,05$ - ** $0,001$);

При этом также установлено снижение ИЛ-10 в 2,1 раза и VEGF в 1,7 раза у мужчин при ОКС с подъемом ST сегмента, ($P < 0,001$).

Таким образом, цитокиновый статус у мужчин при ОКС без подъема ST сегмента направлен на сохранение компенсаторных механизмов защиты организма для улучшения коронарного и церебрального кровообращения. При ОКС с подъемом ST сегмента у мужчин цитокиновый статус показал истощение резервных защитных механизмов организма, что свидетельствует о высоком риске трансформации его в ИМ.

С учетом выше указанных установленные данные исследования позволили прогнозированию исхода ОКС и определению информативных индикаторов развития осложнений с учетом пола.

При этом как для женщин, так и для мужчин пороговым уровнем, свидетельствующим о развитии воспаления при ОКС, является концентрация ИЛ-1 $> 67,0$ пг/мл. Индикаторами тяжести течения ОКС у женщин являются анемия, лейкоцитоз и лимфоцитопения.

Выводы:

1. Установлено, что ОКС не зависимо от возраста чаще встречается в возрасте 50 лет и старше.

2. Установлено, что печеночные трансаминазы (АЛТ и АСТ) являются индикатором перехода ОКС в ПС.
3. ОКС без подъема STсегмента у женщин протекает на фоне анемии и лимфоцитопении. Для мужчин характерно отсутствие связи лабораторных показателей крови со сдвигом ST сегмента.
4. Установлено отсутствие гендерной связи между механизмом развития ОКС и его перехода в ИМ и/или ПС
5. При ОКС у мужчин отмечается повышение фактора сосудистого эндотелина в крови в 1,12 раза, ИЛ-1 в 1,7 раза.
6. Пороговым уровнем, свидетельствующим о развитии воспаления при ОКС как для женщин, так и для мужчин, является концентрация ИЛ-1 > 67,0 пг/мл.
7. Индикаторами тяжести течения ОКС у женщин являются анемия, лейкоцитоз и лимфоцитопения.

Литература

1. Альмухамбетова Р.К., Ш.Б. Жангелова, М.Б. Жангелова, Г.Ж. Уменова Кардиопротективная стратегия в терапии ИБС // Вестник КазНМУ. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kardioprotektivnaya-strategiya-v-terapii-ibs> (дата обращения: 02.03.2023).
2. Макеева О.А., Слепцов А.А., Кулиш Е.В., Барбараш О.Л., Мазур А.М., Прохорчук Е.Б., Чеканов Н.Н., Степанов В.А., Пузырев В.П. Геномное исследование коморбидности сердечно-сосудистого континуума // Acta Naturae (русскаяязычная версия). 2015. №3 (26). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/genomnoe-issledovanie-komorbidnosti-serdechno-sosudistogo-kontinuum>
3. Наврузова Ш.И. (2022). Диагностическое Значение Показателей Клеточного Иммуитета При Артериальной Гипертензии. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(2), 421-426. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/4FXQ9>
4. Ganieva Sh.Sh, & Akhrorov J.X. (2022). Этиопатогенетические Особенности Ремоделирования Сердца При Кардиоваскулярной Патологии. *Periodica Journal of Modern Philosophy, Social Sciences and Humanities*, 13, 101–105. Retrieved from <https://periodica.org/index.php/journal/article/view/339>