



В.Д. Сыволап, К.А. Баранов

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ МАРКЕРОВ НЕКРОЗА МИОКАРДА И ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ ПОСЛЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: гострий коронарний синдром, тромболітична терапія, цитокіни.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тромболитическая терапия, цитокины.

Key words: acute coronary syndrome, thrombolytic therapy, cytokines.

Наведено динаміку активності маркерів некрозу міокарда й системного запалення у хворих на гострий коронарний синдром після тромболітичної терапії.

Представлена динаміка активності маркерів некрозу міокарда й системного запалення у больних острым коронарным синдромом после тромболитической терапии.

The paper presents the dynamics of the activity of markers of myocardial necrosis and systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome after thrombolytic therapy.

Результаты проведенных в последние годы экспериментальных и клинических исследований показали, что воспалительные и аутоиммунные процессы играют важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки и патогенезе острых коронарных синдромов [10,13]. Одним из наиболее значимых звеньев регуляции этих процессов являются цитокины [4]. В процесс иммунного воспаления вовлекаются многочисленные группы цитокинов [7,8]. Среди маркеров воспаления особое место занимает CD40-лиганд (CD40L или CD 154), который относится к семейству рецепторов TNF-альфа. Основной биологической ролью CD40-лиганд является взаимодействие с CD40-рецептором, представленным на различных клетках, включая тромбоциты, лимфоциты и макрофаги. В кровотоке находится растворимая изоформа лиганда (sCD40L). Основным источником циркулирующего в крови лиганда sCD40L в настоящее время считают активированные тромбоциты [6]. Поступление в кровоток sCD40L способствует повышению тромбогенного потенциала крови, в частности, путем стимуляции экспрессии тканевого фактора в клетках. В исследованиях последних лет изучены диагностическое и прогностическое значения sCD40L у больных ИБС [12].

Из медиаторов межлейкоцитарного взаимодействия наибольшее значение придается ИЛ-6. Одной из важных функций ИЛ-6 является регуляция воспалительного ответа [13]. ИЛ-6 является единственным цитокином, который может стимулировать синтез всех белков острой фазы (СРБ, сывороточный альбумин А, фибронектин, гаптоглобулин, α_2 -химотрипсин) и занимает центральную роль в формировании воспалительной реакции. Повышение уровня ИЛ-6 приводит к эндотелиальной дисфункции, привлечению клеток воспаления в атеросклеротическую бляшку с последующей деградацией экстрацеллюлярного матрикса и формированию «слабых мест» в покрышке атеросклеротической бляшки [8,11].

Трансформирующий фактор роста β_1 участвует в процессах воспаления, тканеобразования, репарации. Он усиливает рост

фибробластов и синтез коллагена, но угнетает деление кератиноцитов и является мощным ингибитором клеточного деления Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров. Трансформирующий фактор роста β_1 ингибирует не только пролиферацию, но и функции иммунокомпетентных клеток [7].

Наиболее важным в лечении больных с ОКС с подъемом сегмента ST является восстановление адекватного кровотока в сосуде и устойчивое поддержание его при наличии достаточной тканевой перфузии. Системный тромболизис, как альтернативный метод реперфузии ишемизированного миокарда прямым коронарным интервенциям – чрезкожным коронарным вмешательствам (ПКА со стентированием), в Украине остается ведущим методом восстановления коронарного кровотока у больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Эффект тромболитической терапии связан с восстановлением проходимости пораженной артерии вследствие лизиса тромба в ней, ограничением зоны некроза, сохранением жизнеспособности и электрической стабильности миокарда, функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшением осложнений ОКС с подъемом интервала ST, смертности [5]. Однако, после ТЛТ оптимальный кровоток в окклюзированной артерии достигается только в 50–70% случаев [2]. Одной из причин резистентности к ТЛТ у больных ИМ является высокая активность воспаления [3]. Установлена взаимосвязь между повышенными уровнями СРБ, ИЛ-6 и процессами тромбообразования. Высокое исходное содержание ИЛ-6 ассоциируется с осложненным течением ИМ: повышенным риском рецидивов и разрывов миокарда, формированием аневризм левого желудочка, СН, смертельных исходов [9]. Вместе с тем, динамика маркеров воспаления при тромболитической терапии у больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ, возможность использования активности цитокинов для оценки степени восстановления коронарного кровотока и получения прогностической информации остаются практически не изученными.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка динамики активности маркеров некроза и



Динамика показателей уровней цитокинов до и после тромболитической терапии (M±m)

Показатели, единицы измерения	До ТЛТ	7-е сутки после ТЛТ	30-е сутки после ТЛТ	P 1-2	P 1-3	P 2-3
	1	2	3			
sCD40L нг/мл	1,26±0,22	1,22±0,36	0,91±0,23	0,31	0,12	0,44
IL-6 нг/мл	4,05±0,51	2,74±0,22	2,60±0,37	0,047	0,058	0,57
TGF β ₁ пг/мл	12289±1289	7929±1371	5523±817	0,035	0,001	0,047

уровней цитокинов у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на ЭКГ после тромболитической терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 19 больных (18 мужчин и женщина) с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на ЭКГ, которым выполнена системная тромболитическая терапия. Средний возраст пациентов составил 57,3±2,7 лет (от 42 до 71 лет). В исследование не включали больных с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями. Системную тромболитическую терапию выполняли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов больным с ОКС с элевацией сегмента ST (2007) при наличии подъема сегмента ST в двух и более последовательных отведениях на 0,1 и более мВ, который сопровождался типичным ангинозным приступом длительностью не менее 20 минут и давностью до 12 часов или остро возникшей блокаде ЛНПГ. Методика тромболитической терапии зависела от применяемого фибринолитического средства. С момента госпитализации больные получали базисную терапию: аспирин, клопидогрель, статины, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты (при необходимости) на протяжении всего курса стационарного лечения и рекомендованы при выписке.

Концентрацию МВ КФК в сыворотке крови исследовали до и через 6, 12, 24, 48, 72 часа после ТЛТ. Сывороточные концентрации интерлейкина-6, лиганда sCD40L, трансформирующего фактора роста TGF-β₁ определяли в венозной крови, взятой до проведения тромболитической терапии и утром натощак на 7 и 30 сутки после тромболитической терапии в положении лежа после 20-минутного отдыха. Образцы крови в пробирке отстаивали в течение 30 минут при температуре +18–20°C для образования сыворотки. Затем образцы центрифугировали в течение 15 минут при 1500 об/мин, отделяли верхний слой (сыворотку) и разливали в пробирки типа «Эппендорф». Хранили образцы при температуре -20°C до проведения исследования. Допускали однократное размораживание непосредственно перед исследованием. Все исследования проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Запорожского государственного медицинского университета (заведующий – профессор А.В. Абрамов). Определение содержания sCD40 лиганда, интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста β₁ в сыворотке крови проводили твердофазным иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы «Elisa» (Австрия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью лицен-

зионной программы «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Inc, США), номер лицензии AXXR712D833214FAN5. Характер распределения переменных в вариационных рядах изучали по Шапиро-Уилку. Результаты описательной статистики представлены в виде среднего (M) и ошибки среднего значения (m). Достоверность различий показателей оценивали по критерию Вилкоксона, достоверными считали различия при p<0,05. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ изучаемых показателей (табл. 1) выявил пик концентрации sCD40L в сыворотке крови больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ до тромболитической терапии и тенденцию к снижению (в 1,4 раза) на 30 день после тромболитической терапии.

Содержание интерлейкина-6 в сыворотке крови было наиболее высоким до проведения тромболитической терапии, существенно снижалось на 7 сутки и сохранялось на достигнутом уровне на 30 сутки заболевания. Пик повышения уровня TGF β₁ в сыворотке крови наблюдался до ТЛТ, достоверно снижался на 7 и 30 сутки после тромболитической терапии. Таким образом, динамика уровня цитокинов позволяет оценить степень активности системного воспалительного процесса у больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ до и после ТЛТ.

Активность МВ КФК в сыворотке крови (табл. 2) у больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ после ТЛТ существенно превышала исходное значение уже через 6 часов после тромболитической терапии, сохранялась достоверно повышенной в течение 48 часов. Пик активности МВ КФК отмечен через 12 часов после ТЛТ, превышая исходное значение в 12 раз (рис. 1).

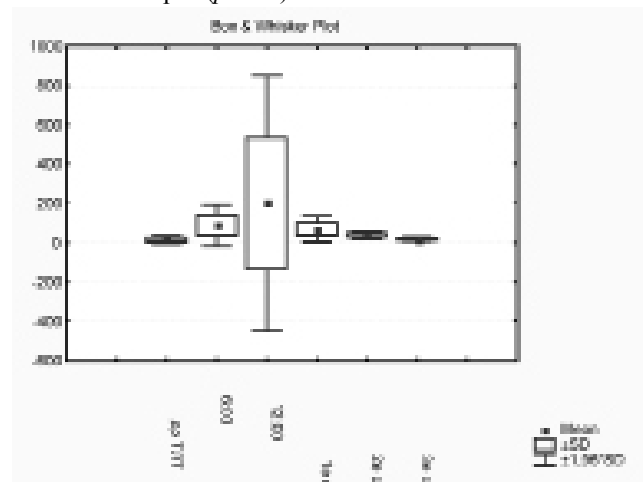


Рис. 1. Динамика МВ КФК у больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ до и после тромболитической терапии.



Динамика показателей уровней МВ КФК до и после тромболитической терапии (M±m)

До ТЛТ	Через 6 ч после ТЛТ	Через 12 ч после ТЛТ	Через 24 ч после ТЛТ	Через 48 ч после ТЛТ	Через 72 ч после ТЛТ
16,92±2,33	89,31±12,42 P ₁₋₂ <0,0001	201,45±78,18 P ₁₋₃ <0,0001 P ₂₋₃ <0,003	71,36±7,82 P ₁₋₄ <0,0001 P ₂₋₄ <0,048	39,65±2,04 P ₁₋₅ <0,0001 P ₂₋₅ <0,0003	21,16±1,15 P ₁₋₆ =0,31 P ₂₋₆ <0,0001

Раннее достижение пика активности МВ КФК в сыворотке крови больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ после ТЛТ и существенное ее снижение в первые сутки свидетельствует о восстановлении адекватного кровотока в коронарной артерии и устойчивом его поддержании при наличии достаточной тканевой перфузии.

Корреляционный анализ изучаемых показателей выявил существенную зависимость между уровнем МВ КФК до ТЛТ и содержанием TGF-β₁ на 30 сутки заболевания (r=0,71; P<0,001), МВ КФК через 24 часа после тромболиза и TGF-β₁ на 30 сутки (r=0,62; P<0,006), а также между sCD40L и TGF-β₁ (r=0,77; P<0,0001) до тромболиза, между sCD40L и TGF-β₁ (r=0,92; P<0,0001) на 7 сутки после ТЛТ.

ВЫВОДЫ

1. У больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ до ТЛТ на фоне высокой активности МВ КФК наблюдали пиковое повышение в сыворотке крови уровня интерлейкина-6, существенное снижение его содержания на 7 день с последующим сохранением на достигнутом уровне на 30 день после тромболитической терапии.

2. У больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ определяется положительная корреляционная связь между активностью МВ КФК до тромболиза и содержанием TGF-β₁ на 30 сутки, а также между sCD40L и TGF-β₁ на 7 сутки после ТЛТ.

3. Выявленная динамика активности МВ КФК и ИЛ-6, корреляционные взаимосвязи МВ КФК с TGF-β₁ и sCD40L свидетельствуют о тесной связи активности процессов системного воспаления и некроза миокарда у больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ после тромболиза, а определение содержания интерлейкина-6 может быть маркером активности системного воспаления и эффективности фармакологической реперфузии коронарных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиляров М.Ю. Биохимические маркеры при остром коронарном синдроме / М.Ю. Гиляров, Н.А. Новикова // Сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – №5. – С. 12–17.

2. Руда М.Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда / М.Я. Руда // Сердце. – 2005. – №1. – С. 9–12.

3. Bonvini R.F. Inflammatory response post-myocardial infarction and reperfusion: a new therapeutic target? / R.F. Bonvini, T. Hendrini, E. Camenzind // J. Eur. Heart. 2005. – Vol. 7 (suppl 1). – P. 127–136.

4. Association of TNF-alpha serum levels and TNFA promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction / [A.M. Bennet, M.C. van Maarle, J. Hallqvist et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – №187 (2). – P. 408–414.

5. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Recommendations on Triage of Patients to Heart Attack Centers-Is it Time for a National Policy for the Treatment of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction? / [A. Henry, C. Atkins, K. Cunningham et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 1339–1345.

6. Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes / [C. Heeschen, S. Dimmeler, C.W. Hamm et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1104–1111.

7. Cardiac markers and risk stratification: an integrated approach / [M. Galvani, D. Ferrini, F. Ghezzi et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2001. – №311. – Vol. 9. – P. 17–25.

8. Jaffe A.S. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future / A.S. Jaffe, L. Babuin, F.S. Apple // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1–11.

9. In-hospital and long-term prognostic value of fibrinogen, CRP and IL-6 levels in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis / [A. Ziakas, S. Gavriliadis, G. Giannoglou et al.] // Angiology. – 2006. – Vol. 57(3). – P. 283–293.

10. Kuller L.H. The role of inflammation in cardiovascular disease / L.H. Kuller, R.P. Tracy // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20. – P. 901–911.

11. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T / [C.J. McCann, B.M. Glover, I.B. Menown et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2843–2850.

12. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes / [D.A. Morrow, C.P. Cannon, R.L. Jesse et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 356–375.

13. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update / [S.C. Jr. Smith, J. Allen, S.N. Blair et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 2130–2139.

Сведения об авторах:

Сыволап В.Д., д. мед. н., профессор, зав. каф. внутренних болезней-1 ЗГМУ.

Баранов К.А., аспирант каф. внутренних болезней-1 ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Сыволап Виктор Денисович. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, ЗГМУ, каф. внутренних болезней-1.

Тел.: (061) 233 61 75.