© Романова В.О.

УДК: 616.13-002:616.12-005.4-08

Романова В.О.
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1 (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, Україна, 21018)

ПОКАЗНИКИ НЕСПЕЦИФІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Резюме. *Дана оцінка можливості використання показників загального аналізу крові, концентрації в крові фібриногену і СРП, визначеного високочутливим методом, у хворих з різними клінічними варіантами ІХС в якості індикаторів латентного судинного запалення та предикторів дестабілізації атеросклеротичного процесу.*
Ключові слова: *ішемічна хвороба серця, системне запалення, аналіз крові, С-реактивний протеїн, фібриноген.*

Вступ

Протягом декількох десятиліть серцево-судинні захворювання атеросклеротичного генезу займають лідируючу позицію в структурі смертності населення, що визначає необхідність інтенсивного вивчення патогенезу атеросклерозу і його загострення. В даний час атеросклероз розглядають не лише як захворювання, обумовлене порушеннями метаболізму і транспорту ліпідів, але і як тривале, в'ялоперебігаюче хронічне запалення судинної стінки з періодами стабільного перебігу і загострення процесу. Запалення бере участь у всіх етапах атеросклеротичного ураження від утворення бляшки до розвитку атеротромботичних ускладнень [1, 9, 11, 12].

Патогенетична роль хронічного системного субклінічного запалення в розвитку атеросклерозу підтверджується високою прогностичною значимістю рівня в крові маркерів запалення. Відомо, що під впливом прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- клітини печінки продукують білки гострої фази запалення. Найбільш повно вивчена патогенетична і прогностична значимість С-реактивного протеїну (СРП), хоча безсумнівно, що в розвитку атеросклерозу і його клінічних проявів беруть участь й інші білки гострої фази, такі як фібриноген, ?2-макроглобулін. Вважають, що СРП є найбільш високо чутливим і об'єктивним індикатором системного запального процесу [14, 15].

Одним зі способів виявлення передвісників загострення і ризику гострих коронарних подій та попередження в майбутньому серцево-судинних ускладнень є виявлення ознак вразливості атеросклеротичної бляшки, в значній мірі пов'язаної із запаленням. Встановлено, що лабораторні ознаки активної запальної реакції означають несприятливий прогноз як у здорових осіб середнього і літнього віку, так і при наявності серцево-судинних захворювань [6, 9]. 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 наявності симптомів атеросклерозу. При цьому навіть "високі нормальні" рівні СРП є несприятливою прогностичною ознакою [11, 15]. Ймовірно, тому Європейське товариство кардіологів та Американська асоціація кардіологів рекомендують в осіб зі стабільною стенокардією визначати рівень високочутливого С-реактивного протеїну (вчСРП) в плазмі/сироватці крові з метою виявлення імунного запалення і виділення пацієнтів підвищеного ризику прогресування ІХС [4, 5]. Поряд із визначенням СРП, Європейським товариством кардіологів при оцінці серцево-судинного ризику в якості маркерів активності запальної реакції рекомендується також визначати рівень фібриногену паралельно зі змінами в загальному аналізі крові.

В останні роки показано, що в атеросклеротично змінених артеріях до запального процесу залучаються не лише клітини стінки артерії, але й циркулюючі лейкоцити. В цьому процесі приймають участь лімфоцити і моноцити (макрофаги). Моноцити, які активізуються в ділянках запалення моноцит-хемоатрактантним білком-1, і матриксні металопротеїнази можуть грати головну роль у розриві атеросклеротичної бляшки [7]. Кількість CD14+- CD16+-моноцитів негативно корелює з рівнем ЛПВЩ і позитивно - з рівнем атерогенних ліпідів [3]. Нейтрофільні лейкоцити, хоча і мало представлені в атеросклеротичних бляшках, в крові є одними з найактивніших учасників метаболізування ЛПНЩ. Їх функціональний стан визначається активністю атеросклеротичного процесу і, певною мірою, може її відображати. Оскільки гострофазовні білки, адсорбуючись на поверхні еритроцитів, знижують їх заряд і відштовхування одне від одного, вони можуть сприяти прискореному осіданню еритроцитів. При хронічному запаленні підвищення ШОЕ асоціюється також зі збільшенням концентрації фібриногену й імуноглобулінів.

Мета дослідження: оцінка можливості використання показників загального аналізу крові, концентрації в крові фібриногену і СРП, визначеного високочутливим методом, у хворих з різними клінічними варіантами ІХС в якості індикаторів латентного судинного запалення та предикторів дестабілізації атеросклеротичного процесу.

Дане дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І.Пирогова "Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та можливості їх корекції у хворих із серцево-судинною патологією", №державної реєстрації 0113U007670 і є часткою дисертаційної роботи на тему: "Неспецифічне системне запалення та порушення функцій судинного ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільним та нестабільним перебігом. Можливості фармакологічної корекції".

Матеріали та методи

Узагальнено результати обстеження 135 хворих на ІХС, у тому числі 94 чоловіків і 41 жінка (середній вік - 57,24±5,12 років). Контрольну групу склали 30 здорових осіб співставних за статтю (22 чоловіків і 8 жінок) і віком (середній вік - 55,37±4,82 років). Всі пацієнти підписали згоду на участь в дослідженні.

У 92 пацієнтів була діагностована стабільна ІХС, у тому числі у 45 - стенокардія напруги II функціональ-

ного класу (ФК) і у 47 - III ФК; у 43 - нестабільна (прогресуюча) стенокардія. Стабільну ІХС діагностували згідно Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2013) та чинного наказу МОЗ України №816 від 23.11.2011. Діагноз грунтувався на наявності нападів стенокардії, перенесеного раніше інфаркту міокарда (79 хворих), даних коронарографії (73 пацієнта) і/або результатах велоергометричної проби. Постінфарктний кардіосклероз діагностували на підставі анамнезу, підтвердженого медичною документацією, типових змін на електрокардіограмі (патологічний зубець Q або негативні зубці Т, хоча б у двох послідовних відведеннях) і/або на підставі виявлення при ехокардіографічному обстеженні зон сегментарної гіпо- чи акінезії. Діагноз нестабільної стенокардії грунтувався 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 Т на ЕКГ, порушення локальної скоротливості міокарда за даними ЕхоКГ, було відсутнє або наявне незначне підвищення рівнів МВ-КФК і тропоніну Т в крові. Розвиток останнього нападу стенокардії у включених до дослідження хворих спостерігався не пізніше 5 дня до госпіталізації.

До 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 IIБ-III стадії; алергічними та інфекційними захворюваннями; з алкогольною чи наркотичною залежністю.

Всім пацієнтам було проведено стандартне обстеження, що включало опитування, огляд, визначення індексу маси тіла, реєстрацію стандартної ЕКГ, клінічні аналізи крові, сечі, біохімічні дослідження крові: визначення активності ферментів - МВ-КФК, АСТ, АЛТ, вмісту тропонінів Т і І, креатиніну, сечовини, електролітів.

Спеціальне дослідження включало визначення ліпідних показників крові (холестерину загального і ліпопротеїдів низької і високої щільності, тригліцеридів) ензиматичними методами, рівня СРП високочутливим (вчСРП) методом (набір "hsCRP ELISA", виробництва "DRG" (США)), рівня фібриногену за методом Клауса.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 10.0 і Microsoft Excel 2000. Використовували методи параметричної і непараметричної варіаційної статистики: розраховували середні величини, їх стандартні похибки, проводили кореляційний аналіз. Достовірність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента або непараметричними методами.

Результати. Обговорення

При оцінці показників загального аналізу крові в групі хворих на стабільну ІХС (табл. 1) відзначена тенденція до підвищення ШОЕ у порівнянні з показниками контрольної групи. Кількість лейкоцитів у периферичній крові істотно не змінювалась, хоча у хворих на ІХС вона була більшою, але не достовірно, ніж у контрольній групі здорових осіб. Аналіз лейкоцитарної формули показав, що у хворих на стабільну ІХС мало місце достовірне у порівнянні з контрольною групою збільшення відсотка лімфоцитів, що може, певною мірою, свідчити про наявність латентного імунного запального процесу.

Більш інформативним і достовірним виявилось підвищення запропонованого нами коефіцієнта, що характеризує відношення негранулоцитарних форм лейкоцитів (лімфоцитів і моноцитів) до гранулоцитарних (нейтрофілів). Зміни кількості лейкоцитів і лейкоцитарної формули мало залежали від функціонального класу стенокардії. Відзначено тенденцію до підвищення ШОЕ в порівнянні з контрольною групою, хоча і в межах референтних значень. Таким чином, детальний аналіз крові з використанням коефіцієнта Лімф+Мон/Нейтрофіли може дати деяку інформацію про можливу наявність латентного імунного запального процесу у хворих на стабільну ІХС, але не характеризує тяжкість процесу.

Аналіз показників аналізу крові в обстежених хворих на нестабільну стенокардію (НС) виявив верхні референтні значення кількості лейкоцитів (7,86±0,45 х10^9/л). Величина ШОЕ у пацієнтів цієї групи дорівнювала 16,52±0,71 мм/год. ($p<0,05$ відносно контролю). В лейкоцитарній формулі був відзначений помірний нейтрофільоз. Показник співвідношення негранулоцитарних форм лейкоцитів до гранулоцитарних був зменшений в порівнянні з показником контрольної групи (0,33±0,02 од., $p<0,05$).

Отримані дані свідчать про різнонаправленість змін в загальному аналізі крові при стабільному і нестабільному перебігу процесу. Найбільш інформативним виявився показник, що відображає співвідношення негранулоцитарних і гранулоцитарних форм лейкоцитів, який мав тенденцію до збільшення при стабільному перебігу і зменшувався при гострому коронарному синдромі, що проявлявся нестабільною стенокардією.

Порівняно невеликий ступінь змін у загальному аналізі крові хворих на ІХС визначає необхідність вивчення додаткових біохімічних критеріїв, які можуть характеризувати наявність запалення і його виразність. У клінічній практиці як індикатор запалення нерідко використовується визначення рівня фібриногену.

Проведене нами вивчення рівня фібриногену (табл. 2) показало його достовірне, хоча і помірне підвищення у порівнянні з показниками контрольної групи, причому найбільш високим був показник у пацієнтів з нестабільною стенокардією. Звертає увагу помітне збільшення рівня фібриногену при більш тяжкому перебігу стабільної ІХС - III ФК. Оскільки збільшення концентрації фібриногену в плазмі навіть у межах референтних значень корелює з підвищенням ризику уск-

Таблиця 1. Зміни в загальному аналізі крові у хворих на ІХС.

Показники	Контрольна група (n=30)	ФК II СС (n=45)	ФК III СС (n=47)	P_1	НС (n=43)	P_1	P_2
СОЭ	7,56±0,94	9,65±0,57	10,12±0,54*	>0,05	16,52±0,48*	<0,05	<0,05
Лейкоцити,х10^9/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. / Нейтро, од.	0,52±0,02	0,54±0,01	0,53±0,03*	>0,05	0,33±0,02	<0,05	>0,05

Примітки (тут і далі): * - достовірність різниці показників у порівнянні з групою контролю при p<0,05; P_1 - достовірність різниці показників у порівнянні з групою хворих з II ФК СС; P_2 - достовірність різниці показників у порівнянні з групою хворих з III ФК СС; СС - стабільна стенокардія; НС - нестабільна стенокардія.

Таблиця 2. Зміни рівня фібриногену та СРП у хворих на ІХС.

Показники	Контрольна група (n=30)	ФК II СС (n=45)	ФК III СС (n=47)	P_1	НС (n=43)	P_1	P_2
Фібриноген, г/л	2,64±0,28	3,19±0,33	3,84±0,24*	>0,05	3,96±0,43*	<0,05	>0,05
СРП, мг/л	0,87±0,04	2,74±0,17	3,78±0,19*	<0,05	6,18±0,24*	<0,05	<0,05

ладнень серцево-судинних захворювань [10], його можна розцінювати як незалежний предиктор серцево-судинної смертності, нефатального ІМ і ризику реваскуляризації.

У клінічній практиці для оцінки активності запальної реакції широко використовують визначення в плазмі рівня СРП, який відноситься до гострофазових білків. У ряді досліджень [2, 8] встановлено взаємозв'язок між концентрацією СРП і ризиком розвитку судинних ускладнень (інсульт, інфаркт міокарда).

З огляду на можливість зміни показників нормального рівня СРП в різних популяціях, нами було обстежено контрольну групу з 30 здорових осіб без ознак патології серцево-судинної системи. У цій групі здорових осіб без ознак системного запалення рівень СРП зазвичай не перевищував 1 мг/л, лише у трьох обстежених він дорівнював 1,23, 1,31 і 1,35 мг/л. Середній вміст СРП у групі здорових склав 0,87±0,04 мг/л. Рівень СРП від 1,15 до 1,9 мг/л ми оцінювали як незначне підвищення, від 2,0 до 2,9 мг/л - помірне, оскільки, за даними ряду авторів, він асоціюється із середнім ризиком розвитку судинних катастроф; концентрація від 3 до 10 мг/л розцінювалася як значне підвищення і давала підставу відносити цих хворих до групи підвищеного ризику.

Середній рівень СРП у всіх обстежених хворих на ІХС був достовірно більшим, ніж в контрольній групі (4,19±0,06 мг/л). Найвищий рівень СРП був відзначений при активації процесу, тобто у хворих з нестабільною стенокардією, однак і у хворих зі стабільною стенокардією мало місце досить значне його підвищення, що наростало в міру збільшення ФК стенокардії. Відзначено наявність кореляційного зв'язку між ступенем підвищення рівня СРП і ШОЕ, особливо у хворих з нестабільною стенокардією (r=0,48, p<0,01).

Таким чином, отримані дані дають підставу вважати, що латентне запалення відіграє одну з провідних ролей в атерогенезі, а його загострення сприяє дестабілізації процесу. У хворих на ІХС мають місце зміни маркерів, характерних для запалення, в 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, відповідно, з функціональним класом стенокардії.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Визначення плазмового маркеру хронічного латентного запалення судинної стінки - високочутливого СРП може допомогти виявити індивідуумів з високим ризиком розвитку атеросклерозу і його ускладнень.

2. Підвищення рівнів фібриногену і СРП можуть свідчити про дестабілізацію атеросклеротичного процесу і можливість розвитку гострого коронарного синдрому.

3. Зміни величини показника, що відображає співвідношення негранулоцитарних і гранулоцитарних форм лейкоцитів в загальному аналізі крові може використовуватись в якості маркера дестабілізації атеросклеротичного процесу.

Перспективою подальших розробок є проведення досліджень з метою визначення чинників, що можуть використовуватись для раннього виявлення дестабілізації атеросклеротичного процесу і прогресування пов'язаних з ним захворювань. Виявлення ранніх маркерів пошкодження серцево-судинної системи дозволить сформувати групи ризику і своєчасно організувати проведення профілактичних заходів на ранніх етапах захворювання (ще до розвитку органічних змін в органах і системах) та пошук шляхів корекції патогенетичних змін, що лежать в основі розвитку атеросклерозу, тим самим сприяючи попередженню несприятливих серцево-судинних подій.

Список літератури

1. Братусь В.В. Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза / В.В.Братусь, Т.В.Талаева //Укр. кардіол. журнал.- 2007.- №1.- С.90-96.
2. Губкин С.В. Оценка риска возникновения осложнений и прогноз у больных крупноочаговым инфарктом миокарда в остром периоде и у пациентов с ИБС до и после аортокоронарного шунтирования /С.В.Губкин, Е.Г.Оганова, О.А.Черныш //Военная медицина.- 2010.- №2.- С.112-117.
3. Нозадзе Д.Н. Моноциты в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки /Д.Н.Нозадзе //Атеросклероз и дислипидемии.- 2012.- №3.- С.24-36.
4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease //Eur. Heart J.- 2013.- Vol.34.- P.2949-3003.
5. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines //JACC.- 2003.- Vol.41.- P.159-68.
6. Anogeianaki A. Atherosclerosis: a classic inflammatory disease /A.Anogeianaki, D.Angelucci, E.Cianchetti [et al.] //Int. J. Immunopathol. Pharmacol. - 2011. - Vol.24, №4. - P.817-825.
7. Audoy-Remus J. Rod-shaped monocytes patrol the brain vasculature and give rise to perivascular macrophages under the influence of proinflammatory cytokines and angiopoietin-2 /J. Audoy-Remus //J. Neurosci.- 2008.- Vol.28.- P.10187-10199.
8. Devaraj S. The evolving role of C- reactive protein in atherothrombosis /S. Devaraj //Clin. Chem.- 2009. - Vol.55 (2). - P. 229-380.
9. Hansson G.K. The immune system in atherosclerosis /G.K.Hansson, A.Hermansson //Nat. Immunol.- 2011.- Vol.12(3).- P.204-212.
10. Jousilahti P. The association of C-reactive protein, serum amyloid A and fibrinogen with prevalent coronary heart disease baselin findings of the PAIS project. / P.Jousilahti //Atherosclerosis.- 2001.- Vol. 156.- P.451-456.
11. Kaptoge S. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G.Lowe [et al.] //Lancet.- 2010.- Vol.375, №9709.- P.132-140.
12. Packard R.R. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction /R.R.Packard, P.Libby //Clin. Chem.- 2008.- Vol.54.- P.24-38.
13. Pearson T.A. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice / T.A.Pearson, G.A.Mensah, Y.Hong, S.C.Smith //Circulation.- 2004.- Vol.110 (25).- P.e543-e544.
14. Ridker P.M. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin /P.M. Ridker //Eur. Heart J.- 2016.- Vol.37(22).- P.1720-1722.
15. Young I. High-Sensitivity C-Reactive Protein and cardiovascular Disease / I.Young, N.Rifai //Clinical Chemistry.- 2009.- Vol.55.- P.201-202.

Романова В.А.

ПОКАЗАТЕЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Резюме. *Дана оценка возможности использования показателей общего анализа крови, уровня фибриногена и СРП, определенного высокочувствительным методом, у больных с различными клиническими вариантами ИБС в качестве индикаторов латентного сосудистого воспаления и предикторов дестабилизации атеросклеротического процесса.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, системное воспаление, анализ крови, С-реактивный протеин, фибриноген.*

Romanova V.O.

INDICATORS OF NONSPECIFIC SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Summary. *We assess the possibility of using a common blood test indicators, fibrinogen concentration in the blood and high-sensitive CRP in patients with CHD as an indicators of latent vascular inflammation and predictors of atherosclerotic process destabilization.*

Key words: *coronary heart disease, systemic inflammation, blood count, C-reactive protein, fibrinogen.*

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

Стаття надійшла до редакції 3.06.2016 р.

Романова Валентина Олександрівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38(0432)661198; romanova1270@gmail.com