

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

УДК: 616.132.2-002-005.1-08-036

САЛИХОВ БОТИРХОН РАВШАНОВИЧ

**Прогностическое значение маркеров воспаления и дисфункция
гемостаза при остром коронарном синдроме.**

5А 720105 – «КАРДИОЛОГИЯ».

**ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА.**

Научный руководитель:
доцент Гаффарова Ф.К.

Ташкент - 2013 год

Аннотация

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о большом значении воспаления в развитии атеросклеротического процесса и о связи воспаления с разрывом атеросклеротической бляшки у больных острым коронарным синдромом, при этом существенная роль принадлежит активации системы цитокинов с индукцией молекул межклеточной адгезии и хемокинов, белков острой фазы воспаления. ФНО- α является фактором нестабильности атеросклеротической бляшки и может служить маркером острых коронарных синдромов. С - реактивный протеин независимый предиктор риска сердечно - сосудистых заболеваний. В настоящее время результаты клинических исследований показали прогностическое значение СРБ, как фактора риска осложнений больных ИБС. ИЛ-10 обладает противовоспалительными свойствами. Дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки. Фибриногену принадлежит важная роль в системе свертывания крови, повышение его уровня при атеросклерозе принято рассматривать как один из патогенетических механизмов, обуславливающих повышенную свертываемость крови и нарушение регуляции тромбообразования, которое в свою очередь приводит к развитию острых коронарных синдромов.

В научном исследовании оценена клиническая и прогностическая значимость маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-10, ФНО- α) у больных острым коронарным синдромом, а также определена роль уровня фибриногена в оценке прогноза. В результате исследования было выявлено повышение уровня ФНО- α и СРБ и снижение концентрации ИЛ-10 в плазме крови у больных ОКС, которые являются маркерами воспалительных реакций сосудистой стенки, пораженного атеросклерозом.

Таким образом, изучение маркеров воспаления и дисфункция гемостаза при остром коронарном синдроме, оценка корреляции этих показателей с течением и прогнозом заболевания явилось основной целью диссертации.

Annotation

The results of recent studies show the importance of inflammation in the development of atherosclerosis and inflammation due to the rupture of an atherosclerotic plaque in patients with acute coronary syndrome, with a significant role belongs to the activation of cytokine induction of intracellular adhesion molecules and chemokines, acute-phase proteins. TNF- α is a factor in atherosclerotic plaque instability and can serve as a marker of acute coronary syndromes. C - reactive protein is an independent predictor of risk of cardiovascular diseases. Currently, the results of clinical studies have demonstrated the prognostic value of CRP as a risk factor for complications of ischemic heart disease patients. IL-10 has anti-inflammatory properties. IL-10 deficiency may contribute to the destabilization of atherosclerotic plaques. Fibrinogen plays an important role in the blood coagulation system, elevated levels of atherosclerosis is usually regarded as one of the pathogenic mechanisms causing increased blood clotting and dysregulation of blood clots, which in turn leads to the development of acute coronary syndromes.

In a scientific study evaluated the clinical and prognostic significance of inflammatory markers (CRP, IL-10, TNF-alpha) in patients with acute coronary syndromes, and defined the role of fibrinogen in the assessment of prognosis. The study found an increase levels of TNF- α and CRP and lower concentrations of IL-10 in plasma in patients with ACS, which are markers of inflammatory reactions of the vascular wall, affected by atherosclerosis.

Thus, the study of markers of inflammation and hemostasis dysfunction in acute coronary syndrome, evaluation of the correlation of these parameters with the course and prognosis of the disease was the primary purpose of a thesis.

Аннотация

Сўнги йиллардаги изланиш натижалари шуни кўрсатдики ўткир коронар синдромли беморларда атеросклеротик жараёни ривожланиши ва у билан боғлиқ бўлган атеросклеротик пилакчани ёрилиши асосида яллиғланиши муҳим аҳамият касб этади. ТНО-α – атеросклеротик пилакчани ностабиллиги бўлиб, ўткир коронар синдром ривожланиш маркерларидан бири бўлиб хизмат қилади. С – реактив оксил юрак қон томир касалликларини ривожланиши ва асоратланишидаги мустақил предиктори бўлиб хизмат қилади. Хозирги кундаги охириги натижалар шуни кўрсатдики ЮИК беморларда СРО прогностик аҳамиятга эгадир. ИЛ-10 яллиғланишга қарши хусусиятга эгадир. ИЛ-10 етишмовчилиги атеросклеротик пилакчани дестабилланишига олиб келади.

Фибриноген қон ивишида муҳим аҳамият касб этиб, атеросклеротик жараёнда унинг концентрацияси ортиши ўткир коронар синдром ривожланишига сабаб бўлади.

Илмий изланишда ўткир коронар синдромли беморларда яллиғланиш маркерларини ва фибриногенни клиник ва прогностик аҳамияти аниқланди. Изланиш натижалари шуни кўрсатдики ўткир коронар синдромли беморларда ТНО-α ва СРО миқдори ортиши ва ИЛ-10 ни миқдори пасайиши кузатилади.

Шундай қилиб, ўткир коронар синдромли беморларда яллиғланиш маркерларини ўрганиш ва бу кўрсаткичларни касаллик кечиши билан боғлиқлигини кузатиш илмий ишнинг асоси бўлиб хизмат қилади.

ОГЛАВЛЕНИЕ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Доклад Президента РУз И.А. Каримова на международном симпозиуме «Здоровая мать – здоровый ребенок».....	11
1.2. «ОКС» промежуточный диагноз, используемый в ранние сроки заболевания.....	14
1.3. Распространенность ОКС	17
1.4. Патогенетические аспекты развитие ОКС.....	19
Вывод к главе I.....	39
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование....	41
2.2. Методы исследования	52
Вывод к главе II.....	58
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	59
3.1. Результаты электрокардиографических исследований.	59
3.2. Результаты ЭхоКГ исследования.....	63
3.3. Результаты исследований провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.....	64
3.4. Анализ исхода острого коронарного синдрома.....	75
Вывод к главе III.....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
ВЫВОДЫ.....	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	85
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	86

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертензия
АД - артериальное давление
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка
ДАД - диастолическое артериальное давление
ДД - диастолическая дисфункция
ДЛ – дислипидемия
иАПФ-ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ - инфаркт миокарда
ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка
ИМпST – инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST ЭКГ
ИМТ – индекс массы тела
ИЛ-10 – интерлейкин-10
КА – коронарные артерии
КАГ – коронарная ангиография
КТ – компьютерная томография
КФК – креатинфосфокиназа
ЛЖ - левый желудочек
ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса
МВ КФК – МВ фракция креатинфосфокиназы
ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка
ОИМ – острый ИМ
ОКС – острый коронарный синдром
ОКСбпST – ОКС без подъема сегмента ST ЭКГ
ОКСпST – ОКС с подъемом сегмента ST ЭКГ
ОХС - общий холестерин
РААС – ренин – ангиотензин - альдостероновая система

САД - систолическое артериальное давление
САС – симпато-адреналовая система
СД - сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность
СРБ – С-реактивный белок
СРП – С-реактивный протеин
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ст. – степень
ТБА – транслюминальная баллонная ангиопластика: лечебные вмешательства на коронарных артериях, осуществляемые с помощью вводимого чрескожно катетера, в т.ч. имплантация различного вида стентов (стентирование).
ТГ - триглицериды
ТЛТ – тромболитическая (фибринолитическая) терапия
ФВ - фракция выброса
ФР - факторы риска
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов высокой плотности
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография (-мма, -ческий, -ая, -ое)
ЭХОКГ - эхокардиография
STEMI – ST elevation myocardial infarction

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Сердечно - сосудистые заболевания в настоящее время являются актуальной проблемой медицинской практики (Гусев Е.И., 2004; Оганов Р.Г., 2008; Owens P.E., 2005). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одно из главных мест среди заболеваний сердечно-сосудистой системы. Разнообразные клиничко - анатомические формы, тяжелые осложнения и исходы позволяют отнести её к наиболее актуальным проблемам современной теоретической и клинической медицины (Чазов Е.И., 1992; Assman G., 1993; Thompson G., 1994; Ross R., 1997; Ардаматский Н.А., 1998; Карпов Р.С., Дудко В.А., 1998; Абакумов Ю.В., 1999; Оганов Р.Г., 2000; Климов А.Н., Нагорнев В.А., 2001).

В настоящее время ИБС является основной причиной смерти в индустриально развитых странах, составляя почти половину всех летальных исходов (Перова Н. В., 1996; Henderson A., 1996; World Health Report, 1999).

В настоящее время происходит критический пересмотр многих представлений о причинах, механизмах развития и лечения как ИБС в целом, так и ОКС в частности (Шевченко А.О., Мишнев О.Д. и др., 2005).

В течение нескольких десятилетий сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза занимают лидирующую позицию в структуре смертности населения в индустриально развитых странах, что способствует продолжению интенсивного изучения этиологии и патогенеза атеросклероза [16].

Цель исследования. Изучение маркеров воспаления и дисфункции гемостаза при остром коронарном синдроме, оценка корреляции этих показателей с течением и прогнозом заболевания.

Задачи:

1. Оценить клиническую и прогностическую значимость маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-10, ФНО-а) у больных с ОКС(ST ОКС и БСТ ОКС) в зависимости от клинического течения.

2. Определить роль дисфункции гемостаза в оценке прогноза больных с ОКС.
3. Создать модель прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с ОКС с учетом определения выраженности провоспалительной активности крови и дисфункции гемостаза.

Научная новизна. В данной работе впервые изучены иммуно-патогенетические особенности острого коронарного синдрома с помощью определения концентрации провоспалительных маркеров – ФНО-а, С-реактивного белка и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Изучена взаимосвязь клинического течения острого коронарного синдрома с показателями провоспалительных и противовоспалительного маркера крови, а также параметрами система гемостаза.

Практическая значимость. У больных, включенных в исследование был диагностирован острый коронарный синдром с последующей трансформацией в инфаркт миокарда с зубцом Q, инфаркт миокард без зубца Q и в нестабильную стенокардию. Изменения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, фибриногена коррелировали с тяжестью течения и исхода острого коронарного синдромом.

Личный вклад автора. Магистром самостоятельно осуществлялся набор пациентов, клиническое, лабораторное и инструментальное их обследование, заполнение соответствующих и специально разработанных для данного исследования учетных форм и клинических карт.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Оценить клиническую и прогностическую значимость маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-10, ФНО-а) у больных с ОКС (ST ОКС и БСТ ОКС) в зависимости от клинического течения.
2. Определить роль дисфункции гемостаза в оценке прогноза больных с ОКС.

3. Создать модель прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с ОКС с учетом определения выраженности провоспалительной активности крови и дисфункции гемостаза.

Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности врачей кардиологических и реанимационной отделений ГКБ №7, а также на кафедре госпитальной терапии и пропедевтики внутренних болезней ТашПМИ.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены на семинаре, проведенного для врачей, резидентов магистратуры, клинических ординаторов на базе ГКБ №7, а также на совместной межкафедральной конференции сотрудников кафедр факультетской, военно-полевой терапии, профессиональных заболеваний с курсом клинической фармакологии и кафедры госпитальной терапии и ПВБ ТашПМИ 18 апреля 2013 года.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы: 2 тезиса и 1 статья.

Структура диссертации. Диссертация написана на 83 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка опубликованных работ, списка использованной литературы, к каждой главе написаны выводы, имеется аннотация на русском и английском языках, в подглаве 1 написаны фрагменты работы президента И.А.Каримова, которые были связаны с медициной Узбекистана. Диссертация иллюстрирована 6 таблицами и 22 диаграммами.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Анализ доклада Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на международном симпозиуме «Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок».

Во Дворце симпозиумов в комплексе «Маърифат маркази» 26 ноября 2011 года состоялся международный симпозиум «Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок».

Данное мероприятие, организованное по инициативе Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова, проведено Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан совместно со Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), Детским фондом ООН (ЮНИСЕФ), Фондом народонаселения ООН (ЮНФПА).

Основная тема научного форума – глубокий анализ результатов коренных реформ, осуществленных в Узбекистане за годы независимости в целях охраны и укрепления здоровья населения, в том числе матерей и детей, формирования здорового поколения, создания соответствующей единой национальной модели.

В годы независимости в нашей стране во главе с Президентом Исламом Каримовым осуществлены кардинальные реформы в сфере здравоохранения. Созданы все необходимые условия для обеспечения здоровой и достойной жизни народа, воспитания физически и духовно здорового молодого поколения, расширения отечественного производства фармацевтической продукции. Принятые соответствующие законы Республики Узбекистан, указы и постановления Президента страны, Кабинета Министров служат важным фактором развития сферы здравоохранения. Указ главы государства «О государственной программе реформирования системы здравоохранения

Республики Узбекистан» от 10 ноября 1998 года ознаменовал начало важного этапа в коренном реформировании отрасли.

Охрана здоровья матерей и детей, воспитание всесторонне здорового поколения определены в качестве приоритетных задач государственной политики. Одним из первых международных документов, к которым присоединился Узбекистан, была Конвенция ООН о правах ребенка, ратифицированная парламентом страны 9 сентября 1992 года. 8 января 2008 года был принят Закон Республики Узбекистан «О гарантиях прав ребенка».

Первый орден страны «Соғлом авлод учун» («За здоровое поколение»), учрежденный 4 марта 1993 года, является своеобразным символом воплощения мечты о здоровом поколении, а также масштабной работы по формированию физически и духовно развитого молодого поколения.

Забота о здоровье женщины, продолжительности жизни, и детей – это забота о будущем нации. Наш народ издревле с почтением относится к женщине, являющейся хранительницей семьи, матерью и воспитателем гармонично развитых детей. В процессе осуществляемых в годы независимости реформ эти наши добрые традиции и обычаи обогатились новым содержанием.

Укрепление в сознании людей идеи «Здоровая мать – здоровый ребенок», воспитание гармонично развитого поколения в полном смысле слова превратились в общенациональное движение. Говоря о здоровом поколении, мы имеем в виду в первую очередь здоровое потомство. В этом направлении за прошедшие годы на основе программы «Здоровая мать – здоровый ребенок» были разработаны мероприятия, последовательно осуществляются меры по охране материнства и детства, повышению в семье медицинской культуры, укреплению генофонда нации.

Создана единая система оказания специализированной помощи детям, в структуру которой входят Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии и 13 региональных детских многопрофильных медицинских центров. Квалифицированную помощь

матерям и новорожденным с применением новейших высоких технологий оказывают Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, его региональные филиалы, перинатальные центры.

Таким образом, в целях дальнейшего усиления и повышения эффективности проводимой в стране работы по развитию и укреплению системы охраны репродуктивного здоровья населения организованы Республиканский центр репродуктивного здоровья и его 13 региональных филиалов, которые оказывают высококвалифицированную медицинскую помощь, проводят работу по повышению информированности населения в области репродуктивного здоровья и формирования здоровой семьи [1].

1.2. Острый коронарный синдром – это клинические признаки или симптомы, позволяющие подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию.

Острый коронарный синдром - группа симптомов и признаков, позволяющих заподозрить острый ИМ или нестабильную стенокардию. Термин «острый коронарный синдром» используется при первом контакте с больными как предварительный диагноз. Различают острый коронарный синдром со стойкой элевацией сегмента ST на ЭКГ и без таковой. Первый в большинстве случаев предшествует острому ИМ с зубцом Q на ЭКГ, второй - острому ИМ без зубца Q и нестабильной стенокардии (заключительные клинические диагнозы). Острый коронарный синдром используется как промежуточный диагноз в ранние сроки заболевания. Постановка такого диагноза основана на выявлении элевации или депрессии сегмента ST в сочетании с длительной (более 20 мин) ангинозной болью. Характерно, что за рубежом широко используют классификацию, согласно которой все случаи дестабилизации ИБС объединены в понятие «острый коронарный синдром» и в зависимости от наличия или отсутствия элевации сегмента ST в первые часы заболевания подразделены на ОКС с элевацией сегмента ST (к нему относят понятие «инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST» — ST elevation myocardial infarction, STEMI, а также случаи, соответствующие часто встречающемуся в отечественной литературе термину «острое нарушение коронарного кровообращения», которые в дальнейшем не заканчиваются формированием некроза миокарда) и на ОКС без элевации сегмента ST (к которому можно отнести случаи нестабильной стенокардии, мелкоочагового острого ИМ с депрессией или без депрессии сегмента ST). Особенность такой классификации состоит в том, что она построена на степени проявления миокардиальной ишемии, в то время как классификация, учитывающая наличие или отсутствие патологического зубца Q, предусматривает градацию по глубине повреждения сердечной мышцы и соответственно относится к более позднему периоду заболевания.

Целесообразность такой «ранней», рабочей классификации обусловлена тем, что современные подходы к лечению раннего периода острого ИМ дифференцированы в первую очередь по степени проявления ишемии и существенно влияют на течение подострого периода заболевания. В частности, в эру реперфузионной терапии распространенная тотальная ишемия миокарда с элевацией ST на ЭКГ далеко не во всех случаях приводит к формированию ИМ с зубцом Q. С другой стороны, динамичность процессов, происходящих в рамках дестабилизации ИБС, предполагает возможность перехода заболевания из одного клинического варианта в другой. С учетом вышесказанного, при использовании термина «острая коронарная недостаточность» целесообразно уточнение характера и степени ишемических изменений на ЭКГ, сопровождающих заболевание (с указанием наличия или отсутствия элевации сегмента ST на ЭКГ), что может в дальнейшем способствовать выбору адекватной тактики лечения.

Острый ИМ - это некроз любой массы миокарда вследствие острой продолжительной ишемии. Нестабильная стенокардия - острая ишемия миокарда, тяжесть и продолжительность которой недостаточна для развития некроза миокарда. Острый ИМ без подъема ST без Q отличается от нестабильной стенокардии повышением уровня биохимических маркеров некроза миокарда в крови, которые при нестабильной стенокардии отсутствуют. На основании клинических, морфологических и других признаков согласительный документ, принятый рядом международных кардиологических сообществ в 2007 г., предлагает разделить течение ИМ на несколько периодов:

- развивающийся ИМ – от 0 до 6 часов;
- ОИМ – от 6 часов до 7 суток;
- заживающий (рубцующийся) ИМ – от 7 до 28 суток;
- заживший ИМ – начиная с 29 суток.

Согласно МКБ-10 среди разновидностей острого ИМ выделяют:

- острый ИМ с наличием патологического зубца Q (I 21.0–I 21.3);

- острый ИМ без патологического зубца Q (I 21.4);
- острый ИМ (неуточненный — в случае затрудненной диагностики I 21.9);
- рецидивирующий ИМ (I 22);
- повторный ИМ (I 22);
- острую коронарную недостаточность (промежуточный I 24.8).

На западе используют иную клиническую классификацию ИМ в зависимости от клинических типов [5,14].

Клиническая классификация типов ИМ

Тип 1. ИМ, развившийся без видимых причин (спонтанно), в результате первичного нарушения коронарного кровотока, обусловленного образованием эрозии, разрыва, трещины или диссекции АБ.

Тип 2. ИМ, развившийся в результате ишемии, связанной с повышением потребности миокарда в кислороде или уменьшения его доставки к миокарду, например при спазме или эмболии КА, анемии, нарушениях ритма сердца, АГ или гипотензии.

Тип 3. Непредвиденная ВСС, включая остановку сердца, часто на фоне симптомов, позволяющих заподозрить ишемию миокарда, у больных с предположительно остро возникшим подъемом сегмента ST, остро возникшей блокадой ЛНПГ, или образованием свежего тромба в КА, выявленным при КАГ и/или патологоанатомическом исследовании. При этом смерть наступила до появления возможности забора образцов крови или раньше, чем отмечается повышение уровня биохимических маркеров некроза в крови.

Тип 4а. ИМ, связанный с процедурой ТБА.

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом коронарного стента, документированным при КАГ или патологоанатомическом исследовании.

Тип 5. ИМ, связанный с операцией КШ.

1.3. Распространенность острого коронарного синдрома.

Согласно статистическим данным, частота острого ИМ среди мужского населения в возрасте старше 40 лет колеблется в разных регионах мира от 2 до 6 на 1000. Заболеваемость острым ИМ в США составляет 1,5 млн человек/год, дестабилизация ИБС становится причиной ежегодной смерти приблизительно 500 000 человек. Показатель смертности вследствие дестабилизации ИБС в Украине за 2005 г. составляет 707 на 100 000 населения. Среди женщин острый ИМ отмечают приблизительно в 2 раза реже. Согласно официальной статистике, городское население болеет чаще, чем сельские жители, но эти данные следует оценивать осторожно, с учетом возможных различий в выявляемости этих заболеваний.

Информация о догоспитальной летальности неоднородна (в частности, в США данный показатель составляет приблизительно 50% всех случаев острого ИМ; по данным регистра MONICA - приблизительно 30%, причем отношение количества случаев догоспитальной смерти к случаям госпитальной снижается с возрастом, составляя от 15,6% у лиц моложе 50 лет до 2,0% у пациентов старше 70 лет). Наибольшее количество случаев догоспитальной смерти у больных с острым ИМ составляет внезапная смерть в первый час заболевания. Более половины пациентов с установленным диагнозом ИБС умирают внезапно. Примерно в 30% случаев внезапная смерть является первым проявлением ИБС и чаще всего связана со злокачественными желудочковыми аритмиями (желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков). Практически все случаи первичной фибрилляции желудочков происходят в первые 4 ч острой ишемии миокарда. Стойкую желудочковую тахикардию с переходом в фибрилляцию желудочков отмечают несколько позже, она достигает максимальной частоты развития через 24 ч и более после развития острого ИМ. Значительно реже первичным нарушением ритма является асистолия.

Внутрибольничная летальность в наиболее квалифицированных лечебных учреждениях составляла в 1960 г. 20—25%, а к концу 80-х гг.

снизилась до 10—15%. Согласно итальянскому регистру BLITZ, в настоящее время этот показатель составляет 7,4% (7,5% для острого ИМ с элевацией сегмента ST, 5,2% для острого коронарного синдрома (ОКС) без элевации сегмента ST). Частота регистрации острого ИМ с элевацией сегмента ST на момент госпитализации составила 65% всех ОКС.

Значение острого коронарного синдрома, к которому относят как ИМ, так и нестабильную стенокардию, в формировании структуры заболеваемости и смертности от ИБС неоднократно демонстрировалось авторитетными клиническими исследованиями. Так, согласно европейскому регистру Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes I (ACS-I, Европейского кардиологического исследования острого коронарного синдрома), который охватывал 25 стран Европы, в 2000–2001 гг. смертность и развитие нефатального ИМ за 6 мес после развития острого коронарного синдрома составляли 10,2%. ACS-I включал 10 484 пациента, выписанных с диагнозом «острый коронарный синдром». Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes II (ACS-II) включал 6385 пациентов (2004 г.) из 190 клиник 32 стран. Распределение по типам острого коронарного синдрома было сравнимо в обоих исследованиях — 42 и 47% составили больные с ИМ, остальные — выписаны с диагнозом «острый коронарный синдром без элевации ST» (NSTEMI-ACS). Средний возраст пациентов составлял 65 лет, $\frac{2}{3}$ из них мужчины. 30-дневная смертность при остром коронарном синдроме без элевации ST практически не отличалась в двух исследованиях и составляла 3,5 и 3,4%, при ИМ снизилась с 8,4 до 6,4%. Авторы отметили увеличение количества инвазивных процедур при остром коронарном синдроме без элевации ST. Увеличилось количество пациентов, которым проводили коронароангиографию, с 52 до 63%, повысилась также частота проведения перкутанного коронарного вмешательства — с 25 до 37%, включая стентирование — 18% в ACS-I и 34% — в ACS-II. Частота назначения оптимальной медикаментозной терапии (блокаторы β -адренорецепторов, антиагреганты, ингибиторы АПФ, статины) также

повысилась с 2001 по 2004 г. Особенно значительно увеличилась доля статинов — с 53% в ACS-I до 80% в ACS-II и клопидогрела — с 29 до 61%.

Регистр GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), который охватывает 30 стран мира, дает приблизительно такие же цифры. Интересно, что оба регистра фиксируют преимущественно больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST (в GRACE — это 63%). Канадский регистр острого коронарного синдрома зарегистрировал высочайшую смертность на протяжении года именно среди пациентов с не-Q-инфарктом — почти 10%.

Регистр острого коронарного синдрома —CRUSADE (Coronary Revascularization UltraSound Angioplasty DEvice trial) в США демонстрирует в значительной мере аналогичные цифры. Ангиография проводится в 62%, перкутанное коронарное вмешательство — в 37%, АКШ — в 12% случаев. Назначение медикаментозной терапии при выписке из клиники также аналогично — ацетилсалициловая кислота рекомендуется в 90% случаев, блокаторы β -адренорецепторов — в 83%, ингибиторы АПФ — в 61%, статины — в 79%, клопидогрел — в 56% случаев. Средняя 7-дневная смертность составляет 4,7% [5,14].

1.4. Патогенетические аспекты развития острого коронарного синдрома.

По современным представлениям в основе развития атеросклероза лежит последовательное взаимодействие многих патогенетических факторов, ведущее, в конечном счете, к образованию фиброзной бляшки (неосложненной или осложненной). Профессор J.C. Fruchart в 2003 г. сформулировал современные представления о шести последовательных стадиях формирования атеросклеротического очага. По мере развития процесса характерно постепенное накопление липидов: сначала внутри, затем внеклеточно с формированием липидного пятна/полоски, молодой атеросклеротической бляшки; затем следует стадия стабильной бляшки, для которой характерны толстая покрывка и гомогенное уплотненное липидное

ядро, далее развивается нестабильная, уязвимая бляшка, которая при неблагоприятном исходе осложняется трещиной, надрывом или разрывом фиброзной покрышки и развитием тромбоза с острыми клиническими проявлениями. Современные взгляды на ключевые механизмы формирования нестабильной атеросклеротической бляшки не однозначны. Установлено, что важную роль в ее дестабилизации играет воспаление. [10,30,53,70].

Морфологической основой всех перечисленных вариантов острого коронарного синдрома является “осложненная” атеросклеротическая бляшка, оболочка которой подвергается повреждению. Разрыв атеросклеротической бляшки или эрозия ее оболочки и последующий стеноз или окклюзия КА происходят под действием ряда факторов, к числу которых относятся:

- активное воспаление в оболочке атеросклеротической бляшки;
- “механическая усталость” фиброзной оболочки бляшки;
- кровоизлияние внутри бляшки из-за разрыва *vasa vasorum*;
- накопление в бляшке большого количества липидов;
- спазм в области “осложненной” атеросклеротической бляшки;
- адгезия и агрегация тромбоцитов и образование тромба.

Активная воспалительная реакция в атеросклеротической бляшке является, по-видимому, одним из ведущих факторов, ослабляющих фиброзную капсулу бляшки и способствующих ее разрыву. Фиброзная оболочка атеросклеротической бляшки, в состав которой входит большое количество коллагена и эластина, является сравнительно прочным образованием и способна выдерживать достаточно большое напряжение. Ее ослабление происходит в результате местной воспалительной реакции, когда фиброзная оболочка, непосредственно граничащая с просветом сосуда, инфильтрируется макрофагами, пенистыми клетками, Т-лимфоцитами. Риск разрыва атеросклеротической бляшки существенно увеличивается, если количество макрофагов и других клеток в оболочке превышает 15% от общей поверхности бляшки.

Макрофаги, как известно, продуцируют цитокины, в том числе γ -интерферон, интерлейкин-1, фактор некроза опухолей α (ФНО α), которые:

- уменьшают способность гладкомышечных клеток образовывать коллаген;
- подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток и индуцируют их запрограммированную гибель (апоптоз);
- стимулируют протеолитическую активность макрофагов.

Макрофаги вырабатывают протеолитические ферменты — металлопротеиназы (коллагеназу, эластазу, желатиназу, стромелизин и др.), которые способствуют разрушению коллагена и эластина фиброзной оболочки и повреждению ее внеклеточного матрикса. Одним из мощных стимуляторов воспаления являются окисленные (модифицированные) ЛНП и ЛП (α), которые освобождаются в большом количестве в результате гибели макрофагов и пенистых клеток. Ослабление и разрыв фиброзной капсулы под действием протеолитических ферментов, выделяемых макрофагами, получили название “активного разрыва” бляшки.

“Механическая усталость” фиброзной оболочки. Оболочка атеросклеротической бляшки постоянно подвергается сжатию и растяжению во время сокращения сердца. Этот эффект усиливается при тахикардии, повышении АД, ускорении кровотока, а также при воздействии других гемодинамических факторов. Ослаблению оболочки способствует также наличие большого и все увеличивающегося липидного ядра бляшки, истончение оболочки. Имеет значение форма и локализация атеросклеротической бляшки: чаще подвергаются разрыву бляшки, эксцентрически расположенные в просвете сосуда. Особенно часто гемодинамические обусловленные надрывы происходят в области, непосредственно граничащей с интактным эндотелием.

Следует помнить, что причиной острого коронарного синдрома может быть не только разрыв оболочки, но и эрозия эндотелия бляшки которая, по данным аутопсий, встречается почти в половине случаев внезапной

сердечной смерти и у 25% больных острым ИМ. Особенно часто эрозия бляшки как причина острого коронарного синдрома встречается у женщин.

В процессе формирования атеросклеротической бляшки в ней постепенно образуются микрососуды, которые отличаются повышенной проницаемостью и склонностью к образованию микротромбов и разрывам сосудистой стенки. В результате кровоизлияний внутри бляшки резко увеличиваются ее размеры, и повреждается оболочка.

Спазм коронарной артерии в области поврежденной атеросклеротической бляшки существенно ограничивает коронарный кровоток, способствуя возникновению динамического стеноза или динамической окклюзии.

Образование тромба в области разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки является решающим событием в общей последовательности формирования острых коронарных синдромов. Процесс образования тромба претерпевает несколько стадий.

Первичный тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. Обнажение субэндокардиальных структур в области атеросклеротической бляшки (коллагена, фактора Виллебранда, фибронектина, ламинина) способствует усиленной адгезии и агрегации тромбоцитов с образованием на поверхности поврежденной эрозированной атеросклеротической бляшки “белого” тромбоцитарного тромба.

Вторичный, или коагуляционный, гемостаз обеспечивает плотную закупорку поврежденных сосудов так называемым “красным” тромбом, состоящим из сети волокон фибрина с захваченными ею клетками крови (тромбоцитами, эритроцитами и др.). Весь процесс свертывания крови, протекающий с участием специфических факторов свертывания, принято условно разделять на две основные фазы:

1. Фаза активации — многоступенчатый этап свертывания, завершающийся активизацией протромбина (фактор II) с превращением его в активный фермент тромбин (фактор IIa).

2. Фаза коагуляции — конечный этап свертывания, в результате которого под влиянием тромбина фибриноген (фактор I) превращается в фибрин [4,5].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о большом значении воспаления в развитии атеросклеротического процесса и о связи воспаления с разрывом атеросклеротической бляшки у больных острым коронарным синдромом. Воспаление играет ведущую роль на всех этапах атеросклеротического процесса, вызывая появление начальных изменений, сопровождая прогрессирование и способствуя развитию осложнений, при этом существенная роль принадлежит активации системы цитокинов с индукцией молекул межклеточной адгезии и хемокинов, белков острой фазы воспаления. При активации воспаления усиливается протеолитическая активность макрофагов, что приводит к коллагенолизу фиброзной покрышки, защищающей кровь от высоко тромбогенных субстанций липидного ядра. Нарушение целостности фиброзной покрышки – это самая частая причина развития ОКС (Bruke A. et al. 1997, Hanson G.K. 2005, Ridker P.M. et al. 2006).

С-реактивный протеин или белок (СРП или СРБ). В ряде исследований было показано, что существует значительная инфильтрация атеросклеротических бляшек, особенно нестабильных, макрофагами и Т-лимфоцитами. Так, содержание макрофагов в нестабильной бляшке в 2,2 раза больше, чем в стабильной. В нестабильных бляшках выявлены повышенные уровни СРБ и провоспалительных цитокинов. Показано, что увеличение СРБ взаимосвязано с тяжестью атеросклероза коронарных, мозговых и периферических артерий, риском повторных ишемических атак у больных стенокардией. Увеличение синтеза СРБ не связано с активацией воспаления, а скорее отражает «гипериммунный» ответ на минимальный провоспалительный стимул. Некроз сердечной мышцы – мощный стимул для синтеза С-РБ, уровень которого коррелирует с динамикой МВ-КФК и распространенностью ОИМ [26,40,42].

C-реактивный белок (СРБ) является представителем сразу нескольких функциональных групп: медиаторов, транспортных белков, иммуномодуляторов и представляет собой весьма чувствительный, но неспецифичный острофазовый реактант, продуцируемый в ответ на большинство форм тканевого повреждения, инфекцию и воспаление. Выработка СРБ регулируется цитокинами и фактором опухолевого роста. Цитокины модулируют иммунологические процессы, воспаление, пролиферацию и апоптоз. В исследованиях Biasucci L.M. et al. выявлена провоспалительная роль цитокинов при сердечно-сосудистых заболеваниях [21,22].

Циркулирующие цитокины стимулируют клетки печени, которые и синтезируют СРБ. В отличие от всех других белков острой фазы, С-реактивный белок не содержит углеводного компонента, то есть является негликозилированным белком. Он активирует систему комплемента так же активно, как и антитела класса G, и, таким образом, может вызывать воспалительные, литические, опсонические эффекты комплемента. С-реактивный белок выполняет защитную функцию, блокируя продукцию медиаторов воспаления за счёт связывания фосфолипидов мембран [43].

Обнаружено участие этого белка в регуляции функции иммунокомпетентных клеток. С-реактивный белок активирует моноциты, регулирует функцию нейтрофилов по принципу обратной связи, усиливает фагоцитоз, стимулирует синтез антагониста ИЛ-1 рецептора, наконец, модулирует высвобождение молекул адгезии, принимающих участие в прилипанию и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в зону воспаления. Следовательно, СРБ обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным потенциалом. На ранней стадии воспаления он является элементом механизма активации макрофагов, индуцируя хемотаксис и выработку супероксидазы. В то же время, отмечается возможность ингибирования С-реактивным белком хемотаксиса, дегрануляции тучных клеток, фагоцитоза и его иммуносупрессивное действие. С-реактивный

протеин способствует удалению фрагментов повреждённых клеток и продуктов их распада за счёт связывания с липопротеидами низкой и очень низкой плотности [24, 56, 58, 59].

При сопоставлении различных неспецифических показателей воспаления и некроза большинство авторов отмечает, что С-реактивный белок в сыворотке больных инфарктом миокарда встречается чаще, чем лейкоцитоз, ускорение СОЭ, подъём температуры и предлагают использовать его как маркёр инфаркта миокарда. Отмечается корреляция СРБ у больных инфарктом миокарда с уровнем миоглобина. В ходе крупного и тщательно спланированного исследования с участием практически здоровых мужчин Ridker et al. обнаружили, что исходный уровень активности воспаления, оценивавшийся путём определения концентрации СРБ в плазме, служил независимым предиктором риска развития первого инфаркта миокарда и ишемического инсульта [43, 57, 64].

Также было выяснено, что СРБ может быть маркерами долгосрочного прогноза как у практически здоровых лиц, так и у пациентов с ИБС. В других исследованиях повышение уровня СРБ предсказывало исход как у пациентов, перенесших ИМ, так и у пациентов с нестабильной стенокардией, а также ассоциировалось с тяжёлыми случаями госпитального и долгосрочного прогноза. Anzari T. et al. в процессе динамического обследования 220 больных ОИМ установили, что максимальный уровень СРБ был существенно выше у больных, у которых в дальнейшем развились недостаточность ЛЖ и разрыв миокарда, чем у больных без этих осложнений. Более того, оказалось, что увеличение концентрации СРБ (более 20 мг%) является независимым фактором риска аневризмы ЛЖ, СН и кардиальной смерти в течение 1-го года после перенесенного ИМ. Имеются данные о более благоприятном прогнозе в течение 6 месяцев после перенесенного ИМ у больных с исходно низким уровнем СРБ. Как маркёр воспаления, СРБ уникален среди других белков плазмы, так как его уровни не зависят от уровня гормонов и противовоспалительных препаратов [16, 37].

Динамика повышения СРБ описана I. Kushner et al.. Авторы сообщают, что уровень СРБ повышается вскоре после начала ИМ, через 8 часов от начала заболевания увеличивается в 2 раза, через 2–4 недели достигает пика и затем снижается. Исследование, показывает, что пиковые концентрации С-РБ после ИМ могут служить предикторами смерти, разрыва сердечной мышцы или образования тромба в левом желудочке. Детализация степеней повышения СРБ в зависимости от формы ОКС приводится Пархоменко А.Н., с соавт., которые установили, что после госпитализации отмечается повышение уровня С-РБ у больных в группе с элевацией сегмента ST до $36,3 \pm 4,2$ мг/л ($P < 0,001$), в группе ОКС без элевации сегмента ST – до $13,42 \pm 1,10$ мг/л, у больных с НС – до $9,90 \pm 0,85$ мг/л [13, 23, 41].

Повышение в плазме концентрации С-реактивного белка >1.55 мг% увеличивало 14-дневную летальность в исследовании TIMI-11A, особенно при одновременном повышении уровня С-реактивного белка и тропонина Т. Среди пациентов, поступивших в больницу с подозрением на острую ишемию миокарда, F.Mach с соавт. выявили повышение С-реактивного белка при окончательном диагнозе инфаркте миокарда в 59%, а при нестабильной стенокардии только в 5% случаев. Сходные результаты получены и в других исследованиях [35, 45, 49, 50].

Установлено, что С-реактивный протеин (СРП) является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний [55, 60].

Несмотря на то, что СРБ является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, анализ большого количества данных проспективных клинических исследований показал, что имеется положительная корреляция между уровнем СРБ и рядом классических факторов риска, такими как курение, ожирение, инсулинорезистентность и др.. Умеренное потребление алкоголя, регулярная физическая нагрузка, лечение ожирения, напротив, связаны со снижением уровня СРБ и со снижением риска сосудистых осложнений.

Связь факторов риска сердечно – сосудистых заболеваний с уровнем СРБ:

Повышенный уровень СРБ:

- Артериальная гипертензия
- Повышение индекса массы тела
- Курение
- Метаболический синдром, сахарный диабет
- ↓ уровень ХС ЛПВП,
- ↑ уровень триглицеридов
- Гормоны (эстрогены, прогестерон)
- Хроническая инфекция (гингивит, бронхит и др.)
- Хронические воспалительные заболевания (системные ревматические)

Низкий уровень СРБ:

- Умеренное потребление алкоголя
- Высокая физическая активность (регулярные физические упражнения)
- Снижение массы тела
- Прием препаратов (аспирин, статины, фибраты, производные никотиновой кислоты) [50].

При остром коронарном синдроме в крови обнаружено увеличение содержания таких провоспалительных цитокинов и маркеров, как интерлейкин-1-бета (ИЛ-1 β), ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-8 и СРП. Известно, что синтез и секреция СРБ регулируются провоспалительными цитокинами, в первую очередь ИЛ-6, а также ИЛ-1 и ФНО- α на уровне транскрипции гена СРБ. Известен провоспалительный эффект СРБ, связанный с индукцией экспрессии молекул адгезии: ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на мембране эндотелиальных клеток (*in vitro*). Полагают, что СРБ может участвовать в образовании «пенистых» клеток за счет усиления захвата ЛПНП макрофагами.

Наряду с воспалительными цитокинами макрофаги продуцируют активные ферменты, вызывающие деградацию внеклеточного матрикса –

деструктивные матриксные металлопротеиназы (ММП). В последнее время большое внимание уделяется изучению их роли в патогенезе атеросклероза. Согласно существующим представлениям они воздействуют на коллагеновые волокна покрышки бляшки, приводя к ее ослабеванию, разрыву и, как следствие, к дестабилизации течения ишемической болезни сердца (ИБС). При этом, по мнению ряда авторов, ключевую роль в дестабилизации бляшки и развитии нестабильной ИБС играет ММП-9 .

Также проводятся исследования по изучению активности других ММП в процессе деградации экстрацеллюлярных белков в сосудистой стенке [31, 32, 44,62].

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Среди различных провоспалительных цитокинов фактор некроза опухоли- α обладает наиболее выраженным атерогенным действием. Фактор некроза опухоли, один из основных цитокинов воспаления, продуцируется макрофагами миокарда, миоцитами сердца и лимфоцитами и обладает значительной биологической активностью. В экспериментальных исследованиях показано, что ФНО- α оказывает действие, взаимодействуя с двумя типами рецепторов клеточной мембраны. Несмотря на то, что патогенетический механизм проатерогенного эффекта ФНО- α до конца не изучен, установлено, что этому цитокину принадлежит ведущая роль в увеличении степени активности воспаления при атерогенезе (Ridker P.M. et al. 2000, Ford ES. et al. 2000). Степень повышения уровня ФНО- α в плазме крови у больных ИБС достоверно связана с клиническими проявлениями заболевания: у больных НС и острым ИМ уровень ФНО- α оказался выше, чем у пациентов со ССН. Было также обнаружено, что концентрация ФНО- α выше в атеросклеротических бляшках, чем в неизменённой сосудистой стенке и существенно повышена в бляшках, имеющих высокую активность воспаления (Frostedgard J., et al. 1999) [47, 71].

ФНО- α является фактором нестабильности атеросклеротической бляшки и может служить маркером острых коронарных синдромов, а также

показателем прогрессирования ишемической болезни сердца при сердечной недостаточности. Предполагается, что определение этого показателя в плазме крови у больных различными формами ишемической болезни сердца может являться дополнительным маркером выявления риска возникновения острых коронарных синдромов и повторных сердечно-сосудистых событий.

Исследования на животных показали, что повышенная экспрессия или хроническое введение ФНО- α приводило к миокардиту, систолической дисфункции, расширению и гипертрофии желудочка, фиброзу миокарда, апоптозу миоцитов и повышенной смертности. Локальное повышение ФНО- α в зоне инфаркта миокарда (ИМ) у мышей увеличивало число разрывов миокарда и дисфункцию левого желудочка посредством местного экстенсивного воспалительного ответа, деградации матрикса и коллагена, повышения активации матриксных металлопротеиназ (ММП) и апоптоза. Все эти нарушения можно было предотвратить введением белков, связывающих ФНО- α . В клинических наблюдениях подавление ФНО- α также облегчало симптомы, повышало толерантность к нагрузке и фракцию выброса. В культуре фибробластов сердца крыс *in vitro* ФНО- α селективно снижал синтез фибриллярного коллагена и повышал общую активность ММП, разрушающих коллаген. Тем самым было показано, что ФНО- α может принимать участие в дилатации сердца и развитии сердечной недостаточности, способствуя ремоделированию интерстициального коллагена [63, 65].

Взаимодействие ФНО- α со специфическими рецепторами приводит к активации факторов транскрипции, которые являются регуляторами генов широкого спектра провоспалительных медиаторов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, а также гормонов. Кроме того, ФНО- α принимает участие в регуляции апоптоза клеток.

Фактор некроза опухолей - альфа (ФНО- α) был идентифицирован в сыворотке крови мышей как эндогенный тумороцидный агент,

продуцируемый активированными под действием эндотоксина мононуклеарными макрофагами. Его характерная особенность — высокая селективная токсичность в отношении опухолевых клеток.

На ранних этапах изучения ФНО- α полагали, что он выполняет в организме единственную функцию — обеспечивает противоопухолевую защиту. Однако постепенно стали накапливаться факты о том, что монокин вызывает не только некроз опухолевых клеток (что отражено в его названии), но и другие биологические эффекты. Так, после однократной его инъекции у здоровых животных повышалась температура тела, возникал озноб, появлялись анорексия, угнетенное состояние, диарея, а после курсового введения развивалась кахексия (отсюда второе название тумороцидного агента — кахектин). Позже было установлено, что ФНО- α обладает довольно широким спектром биологической активности и принимает участие во многих физиологических и патологических процессах.

ФНО- α стимулирует альтерацию, а также адгезию нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и эозинофилов к эндотелиальным клеткам сосудов. Известно, что обязательным условием этого процесса является экспрессия молекул адгезии не только на кровяных, но и на эндотелиальных клетках.

ФНО- α обладает плейотропным эффектом и вызывает экспрессию адгезивных молекул как на фагоцитах, так и на клетках эндотелия сосудов. Последние выполняют роль связующего звена между кровью и тканями, принимая непосредственное участие в регуляции транспорта лейкоцитов и функционировании свертывающей системы крови. Кахектин активизирует экспрессию $\beta 2$ - интегринов CD11a-CD18 (LFA-1), CD11b-CD18 (Mac 1), CD11c-CD18 (p 150, 95) на нейтрофилах и иммуноглобулинов ICAM-1, ELAM-1, GMP-140 — на эндотелиоцитах.

Воздействуя на эндотелиальные клетки, ФНО- α увеличивает экспрессию антигенов HLA-A, B, C класса I (первого) главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) тканей, стимулирует биосинтез простаглицина,

факторов свертывания крови и продукцию ИЛ-1, который также вызывает миграцию полиморфноядерных лейкоцитов в очаг воспаления. ФНО является индуктором синтеза и секреции интерлейкина-8, усиливающего хемотаксис лейкоцитов в очаг воспаления и способствующего их миграции через сосудистую стенку.

ФНО- α стимулирует прокоагулянтную активность эндотелиальных клеток, активирует внешний путь свертывания крови и способствует образованию фибрина, одновременно усиливает продукцию ингибитора активатора плазминогена I и активатора плазминогена урокиназного типа. Результатом этого являются гемостаз и локальное диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

В нормальных физиологических условиях монокин участвует в регуляции кроветворения, иммунитета, роста фибробластов, выработки фактора роста нервов, дифференцировки тканей, свертывания крови, старения, продукции цитокинов, простагландинов. Он оказывает плеiotропное действие на клетки разных типов, индуцирует экспрессию различных активных молекул, например молекул адгезии, антигенов ГКГС, онкогенов и др. На протяжении всей нормально протекающей беременности ФНО- α определяется в матке, децидуальных клетках и трофобласте. Полагают, что в ранние сроки беременности он участвует в иммунологическом надзоре и поддерживает воспалительный процесс вокруг области развития ооцита, названный онтогенетическим процессом, позже — в регуляции тканевой дифференцировки, кроветворении. В конце беременности монокин активирует биосинтез простагландинов и способствует началу родовой деятельности [4].

ФНО- α проявляет свою биологическую активность после связывания со специфическими мембранными рецепторами, с молекулярной массой 55 Kd (тип I или CD 120a) и 75 Kd (тип II или CD 120 β), которые относятся к трансмембранным рецепторам типа I и экспрессируются на многих клетках, включая кардиомиоциты и клетки сосудистого эндотелия (Bazzoni F., Beutler

В., 1996). Взаимодействие ФНО- α с рецепторами приводят к активации факторов транскрипции (NF- κ B, AP-1), которые являются регуляторами спектра действия медиаторов (интерлейкин (ИЛ 1, ИЛ 6), простагландины, фактор активации тромбоцитов, тромбоцитарные факторы роста, адреналин). Учитывая вышесказанное, можно предположить, что ФНО- α может проявлять многочисленные системные и локальные эффекты, многие из которых могут играть роль в развитии патологии миокарда (Azzawi M., Hasleton P., 1999).

Фибриноген. Выявление и устранение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является основным направлением в разработке профилактических мероприятий по снижению заболеваемости, смертности и инвалидизации населения. Важным достижением явилось выделение так называемых главных факторов риска, к которым относятся гиперлипидемия, курение, сахарный диабет, мужской пол. В последние годы большое внимание уделяют определению уровня фибриногена в крови, который рассматривается как самостоятельный фактор риска сердечно - сосудистых заболеваний [18,19, 28, 29, 61, 66].

Известно, что фибриноген относится к группе острофазных белков, так как его концентрация повышается при травме, инфекциях и некоторых других остро протекающих заболеваниях . Повышение уровня фибриногена в острой фазе воспаления, как правило, имеет транзиторный характер в отличие от атеросклероза, при котором наблюдается устойчивое увеличение этого показателя, трудно поддающееся коррекции лекарственными препаратами [25, 28, 29, 54].

Поскольку фибриногену принадлежит важная роль в системе свертывания крови, повышение его уровня при атеросклерозе принято рассматривать как один из патогенетических механизмов, обуславливающих повышенную свертываемость крови и нарушение регуляции тромбообразования, которое в свою очередь приводит к развитию инфаркта миокарда или инсульта. Однако полученные в последнее время данные о

полифункциональности фибриногена позволили исследователям сделать предположение, что взаимосвязь между его уровнем и развитием сердечно-сосудистых заболеваний при атеросклерозе имеет более глубокий и сложный характер, тем более что при этом заболевании концентрация фибриногена в крови значительно выше, чем при других формах повышенной свертываемости крови [25, 27, 28, 29, 54].

Фибриноген - белок, синтезируется в печени и участвует в образовании тромба. Фибриноген - один из факторов свертывающей системы крови (первый фактор свертывания - Фактор I), из которого на последних этапах тромбообразования образуется фибрин - белок, составляющий основу кровяного сгустка [37]. Он проявляет себя и как острофазовый белок (показатель воспаления). Фибриноген - бесцветный белок, растворённый в плазме крови. Норма фибриногена: 2—4 г/л. При активации системы свёртывания крови подвергается ферментативному расщеплению ферментом тромбином, образующийся фибрин-мономер под действием активного XIII фактора свёртывания крови полимеризуется и выпадает в осадок в виде белых нитей фибрина-полимера[37].

Молекула фибриногена имеет молекулярную массу 340000 и представляет собой димер, каждая субъединица которого состоит из трех типов полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями в единую структуру. Тромбин последовательно отщепляет фибринопептиды А и В от альфа- и бета-цепей фибриногена, превращая его в фибрин-мономер, который затем полимеризуется и образует основу фибринового тромба[37].

Молекула фибриногена вытянута, соотношение осей (длина/ширина) составляет 17:1. Высокая вязкость растворов фибриногена обусловлена способностью его молекул образовывать агрегаты в виде четок.

Фибриноген состоит из 2-х одинаковых субъединиц, содержащих по 3 цепи пептидов: альфа-, бета- и гамма-. Его превращение в фибрин лежит в основе свертывания крови [37].

Образование фибрина - не единственная функция фибриногена в процессе гемостаза. Он взаимодействует с тромбоцитами, способствуя их агрегации, что является первым этапом в образовании тромбоцитарной гемостатической пробки. Полимерный фибрин участвует в активации фибринолитической системы, является матрицей, на которой происходит активация плазминогена в плазмин. Фибриноген взаимодействует с фибронектином, тромбоспондином, ускоряет активацию ф.ХIII . Полифункциональность фибриногена обеспечивается мультидоменной структурой его молекул [37].

Катаболизм фибриногена или катаболизм фибрина под действием плазмина осуществляется следующим образом: сначала от карбоксильных концов альфа - цепей отщепляются небольшие пептиды и образуется фрагмент X с мол.м. 250000 дальтон. Если этот фрагмент происходит из фибриногена, то он свертывается тромбином (подобно нативному фибриногену). Фрагмент X расщепляется далее на фрагменты Y (мол.м. 150000 дальтон) и D (мол.м. 100000 дальтон). В свою очередь фрагмент Y распадается на второй фрагмент D и фрагмент E (мол.м. 50000 дальтон). Фрагмент Y (если происходит из фибриногена), подобно фрагменту X, инкорпорируется в сгусток крови (свертывается тромбином), а фрагменты D и E не способны к свертыванию под действием тромбина[37].

Becker R.C. и соавт. выявили увеличение комбинированного риска внутригоспитального (≤ 10 дней) инфаркта миокарда, смерти и спонтанной ишемии при уровне фибриногенемии ≥ 3 г/л [20].

ИЛ-10 – цитокин, один из не многих обладающий противовоспалительными свойствами, секретируется активированными моноцитами/макрофагами и лимфоцитами. Противовоспалительное действие этого белка обусловлено подавлением транскрипции провоспалительного ядерного фактора κB , что приводит к угнетению синтеза цитокинов, уменьшению деградации матриксных металлопротеиназ, снижению

экспрессии тканевого фактора, неоптерина. Дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки. Определена роль ИЛ-10 в снижении цитотоксичности и подавлении активности макрофагов. Кроме того, ИЛ-10 стимулирует фибринолиз, замедляет свёртывание крови [2, 33, 68].

Дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации ИБС. В исследовании «CAPTURE» у пациентов с повышенным уровнем ИЛ-10 отмечался сниженный риск смерти или повторного ИМ. В исследовании уровень ИЛ-10 у больных ОКС на 3-и и 21-е сутки был выше, чем у больных со стабильной стенокардией [7,36].

Моисеев В., Палеев Ф.Н., Чукаева И.И. и Богова О.Т. анализировали данные многочисленных рандомизированных исследований, проводившихся в течение последних двух десятилетий, где показана существенная роль ИЛ-10 и ФНО- α в прогрессировании атеросклероза, в процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки, в оценке риска внезапной смерти, развития острого коронарного события как у здоровых людей, так и у больных ИБС, особенно при нестабильных формах заболевания. Представляется перспективным использование комплексной оценки концентрации ряда цитокинов при прогнозировании течения острых коронарных событий. Многочисленные исследования последних лет были посвящены изучению именно этой проблемы [8, 12].

Tziakas D. с соавторами показали, что при одновременном определении уровней маркеров воспаления (СРБ, фибриногена), а также противовоспалительных маркёров (ИЛ-10, холестерина ЛПВП) наибольшее прогностическое значение имеет противовоспалительное звено[69].

По данным исследований Н.Э. Закировой и др. изучавших показатели СРБ, концентрации ФНО- α и уровня ИЛ-10 в сравнительном аспекте у 83 больных ИБС со стабильной стенокардией (все мужчины, средний возраст $53,3 \pm 4,2$ лет); из них 30 больных со стабильной стенокардией II функционального класса (ФК), 27 – с III ФК, 26 – с IV ФК, установлено, что

уровень С-РБ был в пределах нормы при стенокардии II ФК находился и значительно возрастал при повышении ФК стенокардии. Показатели С-РБ у больных со стенокардией III и IV ФК превышали в 1,8 и 2,6 раза данные здоровых лиц. Максимальные параметры С-РБ выявлены при стенокардии IV ФК, их значения не только значительно отличались от контроля, но и существенно превышали данные больных стенокардией II и III ФК. У большинства больных со стенокардией II (66,7%), III (77,8%) и IV ФК (84,6%) в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда. Концентрация ФНО- α – провоспалительного цитокина, играющего ключевую роль в процессах воспаления, при стенокардии II ФК не отличалась от контроля, но достигала максимальных значений при стенокардии III-IV ФК. Наиболее высокий уровень ФНО- α обнаружен при стенокардии IV ФК (более чем в 2 раза превышал аналогичные показатели в контрольной группе и у больных стенокардией II ФК). Известно, ИЛ-10 подавляют клеточный иммунный ответ и относятся к противовоспалительным цитокинам. Установлено, что уровень ИЛ-10 при стенокардии II ФК был увеличен по сравнению с контролем (31,4%; $p < 0,01$), а при стенокардии III ФК не отличался от контрольной группы. Тем не менее, уровень ИЛ-10 был на 22,4% меньше, чем у больных стенокардией II ФК ($p < 0,05$). Самые низкие величины ИЛ-10 обнаружены при стенокардии IV ФК. Следовательно, по мере нарастания ФК стенокардии уровни противовоспалительных цитокинов прогрессивно снижаются с достижением минимальных величин при IV ФК [3].

Р.Г.Оганов и др. изучали уровень С-РБ, ФНО- α и ИЛ-10 в сравнительном аспекте у 176 больных мужчин (средний возраст $52,4 \pm 3,8$ года) с различными формами ИБС. Из них у 93 больных диагностирован ОКС, из них у 60 – с трансформацией в НС и у 33 – в ОИМ. Группу сравнения составили 83 больных со стабильной стенокардией II-IV функционального класса. Больные НС по классификации Braunvalda были разделены на 2 группы: 32 человека – с НС I класса и 28 – с НС II-III классов. Уровень С-РБ у больных НС как I, так и II-III классов был существенно

увеличен по сравнению со здоровыми мужчинами и больными стабильной стенокардией. При сравнении концентраций С-РБ у больных с различным течением НС наиболее высокие показатели наблюдались при НС II-III классов. Максимальные величины С-РБ зарегистрированы при ОИМ, их значения существенно превышали не только параметры в группах контроля (в 7 раз) и стабильной стенокардии (в 3,8 раза), но и значительно отличались от данных у больных НС как I, так и II-III классов. Содержание ФНО- α при НС I и II-III классов было значительно увеличено по сравнению с контролем (в 2,5 и 4,0 раза; $p < 0,01$) и стабильной стенокардией (в 1,5 и 2,5 раза; $p < 0,01$). Максимальные величины ФНО- α выявлены при ОИМ; его значения были существенно выше, чем у здоровых лиц, больных стабильной стенокардией и НС как I, так и II-III классов. У больных НС независимо от класса тяжести уровень ИЛ-10 было существенно снижено по сравнению с таковыми у здоровых лиц и больных стабильной стенокардией. Наиболее низкие показатели противовоспалительного цитокина обнаружены у больных с тяжелым течением НС (II-III класс), при этом его значения были существенно меньше данных контроля, стабильной стенокардии и НС I класса. Минимальные значения ИЛ-10 (значимо ниже, чем при стабильной и НС) зарегистрированы при ОИМ [11].

Фуштей И.М и др. изучали соотношения провоспалительного (ФНО- α) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов у 56 больных с верифицированным диагнозом ОИМ из них 32 мужчины и 24 женщины, в возрасте от 43 до 76 лет (средний возраст- $54,6 \pm 3,8$ года) в зависимости от вида антитромботической терапии. Больные были распределены на две группы: 1-я группа (28 больных), получали тромболитическую терапию стрептокиназой и 2-я группа (28 больных) - без таковой. Цитокины определялись в первые сутки заболевания и результаты были следующие: в контрольной группе показатель ФНО- α был- $51,5 \pm 4,7$ пг/мл, в 1-ой группе- $391,5 \pm 26,1$ пг/мл, во 2-ой группе было $401,5 \pm 26,1$ пг/мл. концентрация ИЛ-10 соответственно- $19,4 \pm 3,3$ пг/мл; $8,3 \pm 1,2$ пг/мл; $7,9 \pm 1,4$ пг/мл [15].

Н.П. Капица и др. изучали концентрации ИЛ-10 и СРБ у 139 больных ОКС. Диагноз ОКС с подъемом сегмента ST был установлен у 56 больных (1 группа), без подъема ST – у 36 (2 группа), НС – у 20 (3 группа) больных. Группу сравнения составили 27 больных со стабильной стенокардией II-III ФК. ИЛ-10 и СРБ определялись в первые сутки заболевания и результаты были следующие: уровень СРБ в группе сравнения был-2,2 мг/л, в 1-ой группе 11,6 мг/л, во 2-ой группе-10,0 мг/л и в 3-й группе 4,6 мг/л. Уровень ИЛ-10 соответственно был: 11,8пг/мл; 14,3 пг/мл; 6,9 пг/мл; 5,3 пг/мл [6].

Вывод к главе I.

Таким образом, результаты исследований последних лет свидетельствуют о большом значении воспаления в развитии атеросклеротического процесса и о связи воспаления с разрывом атеросклеротической бляшки у больных острым коронарным синдромом. Воспаление играет ведущую роль на всех этапах атеросклеротического процесса, вызывая появление начальных изменений, сопровождая прогрессирование и способствуя развитию осложнений, при этом существенная роль принадлежит активации системы цитокинов с индукцией молекул межклеточной адгезии и хемокинов, белков острой фазы воспаления. Нарушение целостности фиброзной покрышки – это самая частая причина развития ОКС. Изучение доступной литературы, посвященной исследованиям участия и роли провоспалительного цитокина – ФНО- α , С-РП, противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 и фибриногена в развитии ОКС показало:

1. ФНО- α является фактором нестабильности атеросклеротической бляшки и может служить маркером острых коронарных синдромов. ФНО- α может являться дополнительным маркером выявления риска возникновения острых коронарных синдромов и повторных сердечно-сосудистых событий.

2. С-реактивный протеин – является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Данные результатов опубликованных к настоящему времени клинических исследований показали прогностическое значение С-РБ как фактора риска осложнений у больных ИБС, атеросклерозом мозговых и периферических артерий.

3. ИЛ-10 – обладает противовоспалительными свойствами. Противовоспалительное действие этого белка обусловлено подавлением транскрипции провоспалительного ядерного фактора κB , что приводит к угнетению синтеза цитокинов, уменьшению деградации матриксных металлопротеиназ. Дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки. Кроме того, ИЛ-10 стимулирует фибринолиз,

замедляет свёртывание крови. В исследовании «CAPTURE» у пациентов с повышенным уровнем ИЛ-10 отмечался сниженный риск смерти или повторного ИМ.

4. Фибриногену принадлежит важная роль в системе свертывания крови, повышение его уровня при атеросклерозе принято рассматривать как один из патогенетических механизмов, обуславливающих повышенную свертываемость крови и нарушение регуляции тромбообразования, которое в свою очередь приводит к развитию острых коронарных синдромов.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ.

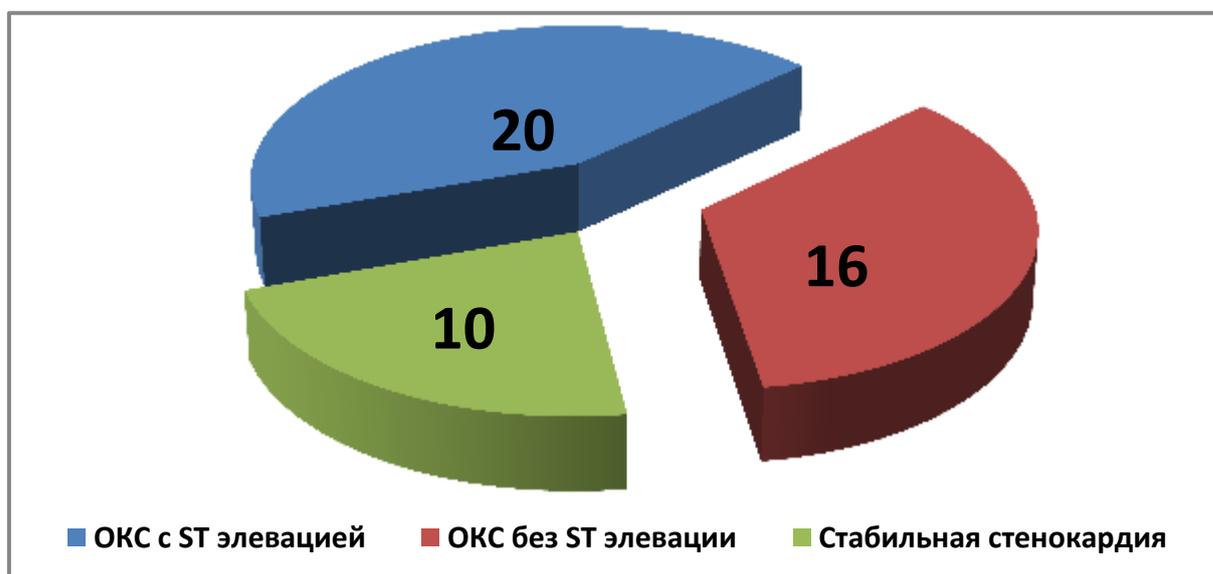
Для достижения цели и решения поставленных задач проведено клиническое обследование 36 больных ОКС, из них 20 больных с элевацией ST сегмента и 16 больных без элевации ST сегмента, получавшие лечение в отделении реанимации ГКБ №7 в 2011 - 2012 годах. В качестве контроля обследованы 10 больных со стабильной стенокардией (ФК II-III).

2.1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование.

Обследованные больные были разделены на 2 группы: I группа больные с ОКС с элевацией ST сегмента (ОКСпST), II группа – без элевации ST сегмента (ОКСбпST), пролеченных в отделении реанимации ГКБ №7. III группу составляли больные контрольной группы со стабильным течением ИБС (стенокардия напряжения ФК II-III). Распределение больных представлено в диаграмме №1

Диаграмма 1.

Распределение больных в зависимости от диагноза



Для решения сформулированных задач в работе были использованы общепринятые методы клинического обследования больных: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, расчет ИМТ, измерения АД. Всем

больным проводились общий анализ крови, ЭКГ записывали в 12 стандартных отведениях и проводили ЭхоКГ исследование. Диагноз ОКС верифицировали согласно рекомендациям рабочей группы Европейского кардиологического общества и Комитета экспертов ВНОК. Критериями для установления диагноза ОИМ были также рекомендации рабочей группы Европейского кардиологического общества и Комитета экспертов ВНОК. При этом для диагностики ИМ было достаточно наличие одного из следующих критериев.

1. Повышение и/или последующее снижение уровня биохимических маркеров некроза миокарда в крови (предпочтительно сердечных тропонинов), если их концентрация как минимум в одной пробе крови превышает верхнюю границу нормы, принятую в данной лаборатории, и имеется как минимум одно из следующих свидетельств ишемии миокарда:

- а) клиническая картина ишемии миокарда;
- б) изменения ЭКГ, указывающие на появление ишемии миокарда (возникновение смещений ST-T, блокады ЛНПГ);
- в) появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- г) появление признаков потери жизнеспособного миокарда или нарушений локальной сократимости при использовании методик, позволяющих визуализировать сердце.

2. Не предвиденная ВСС, включая остановку сердца, часто на фоне симптомов, позволяющих заподозрить ишемию миокарда, у больных с предположительно остро возникшим подъемом сегмента ST, остро возникшей блокадой ЛНПГ, или признаками свежего тромба в КА при КАГ и/или патологоанатомическом исследовании. При этом смерть наступила до появления возможности забора образцов крови или раньше, чем отмечается повышение уровня биохимических маркеров некроза в крови.

3. При ТБА у больных с исходно нормальным уровнем биохимических маркеров некроза миокарда в крови их повышение более 99-го перцентиля ВГН¹ (¹ 99-й перцентиль значений показателя в контрольной группе здоровых лиц при условии, что коэффициент вариации лабораторных определений не превышает 10%. При

определении предела нормальных значений МВ КФК следует учитывать пол.) свидетельствует о развитии некроза миокарда, обусловленного этим вмешательством. По соглашению, увеличение содержания биохимических маркеров некроза миокарда в крови, превышающее в 3 раза этот уровень, должно трактоваться как бесспорный ИМ в результате ТБА. Вариант: ИМ вследствие документированного тромбоза стента.

4. При операции КШ у больных с исходно нормальным уровнем биохимических маркеров некроза миокарда в крови их повышение > 99-го перцентиля ВГН свидетельствует о развитии некроза миокарда, обусловленного этим вмешательством. По соглашению, увеличение содержания биохимических маркеров некроза миокарда в крови, превышающее в 5 раз этот уровень, + появление новых патологических зубцов Q либо блокады ЛНПГ на ЭКГ, или подтвержденного ангиографически тромбоза шунта либо какой-то КА больного, или обнаружение с помощью методов визуализации новой потери жизнеспособного миокарда, должно рассматриваться как ИМ, обусловленный хирургическим вмешательством.

5. Признаки ОИМ, выявленные при патологоанатомическом исследовании.

Критерии включения:

1. Наличие жалоб и анамнестических данных ИБС.
2. Наличие клинических признаков ОКС.
3. ЭКГ признаки ОКС (элевация/депрессия сегмента ST \geq 1мм в двух смежных отведениях. ПБЛНПГ).
4. ЭхоКГ изменения (гипокинезия, акинезия, дискинезия).
5. Маркеры некроза миокарда (Тропонин Т).

Критерии исключения:

1. Сахарный диабет.
2. Онкологические заболевания.
3. Почечная недостаточность.
4. Системные заболевания.

Возраст больных, в I группе колебался от 55 до 63 лет, в среднем составил $59,3 \pm 8,2$ лет. Возраст больных во II группе колебался от 52 до 65 лет, в среднем составил $57,4 \pm 9,3$ лет и по группам статистически не отличался, в группе контроля средний возраст больных был – $51,2 \pm 13,1$ лет, это показано в таблице 2.

Таблица 1

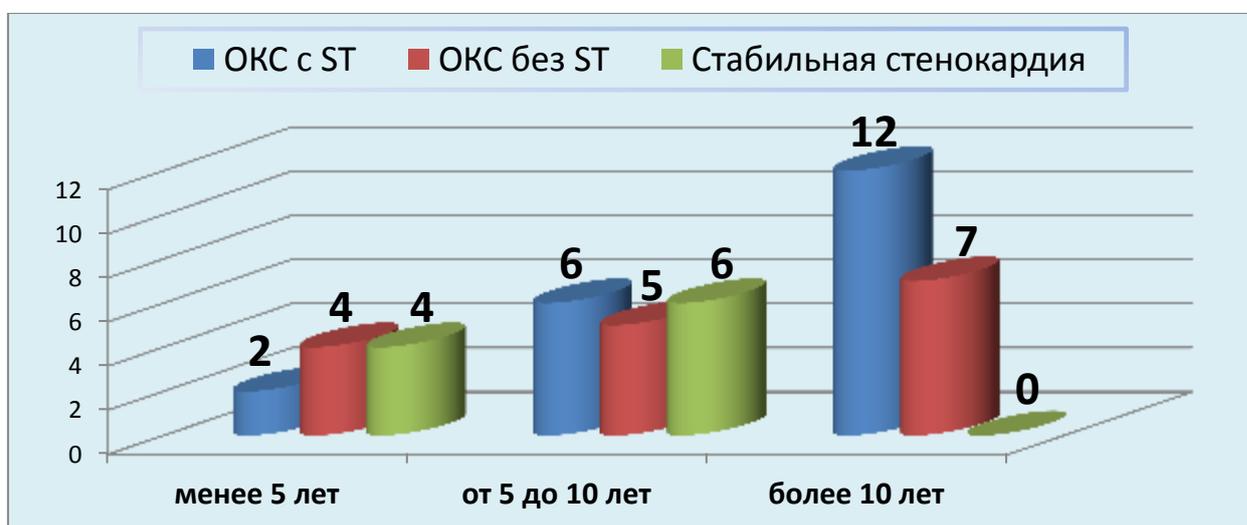
Распределение больных ОКС по возрасту

Группы	Мужчины	
	Кол-во	Средний возраст
I группа	20	$59,3 \pm 8,2$
II группа	16	$57,4 \pm 9,3$
III группа	10	$51,2 \pm 13,1$

Длительность заболевания ИБС в I группе больных была $9,5 \pm 5,7$ лет, во II группе – составляла $9,1 \pm 5,1$ лет, и в III группе была $5,6 \pm 2,3$ лет. (диаграмма 2).

Диаграмма 2

Длительность анамнеза ИБС у обследованных больных.



При изучении анамнестических данных из модифицируемых факторов риска ИБС – курение имело место в I группе больных у 12 (60%), во II группе – у 7 (44%) больных и в III группе – у 5 (50%) больных (таблица 3). По современным представлениям степень риска, связанного с курением сигарет, сопоставима с риском гиперлипидемии и АГ. Вместе с тем значение курения как ФР ИБС особенно велико в связи с широким распространением среди населения этой вредной привычки (около 40–50%). Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у курящих примерно в 2–3 раза выше, чем у некурящих. Как показали исследования, курение прежде всего ассоциируется с дисфункцией эндотелия, являющейся пусковым фактором развития и прогрессирования атеросклероза. Кроме того, курение оказывает обратимое протромботическое влияние, повышая уровень фибриногена в крови и адгезию тромбоцитов, приводит к снижению уровня ЛВП и повышению тонуса сосудистой стенки. Доказано, что прекращение курения может привести к снижению риска обострения ИБС в течение 1 года на 50%.

Таблица 2 .

Частота курения в анамнезе и характер ИМТ

Показатели	I группа	II группа	III группа
Курение в анамнезе	12 (60%)	7 (44%)	5 (50%)
ИМТ, кг/м ²	32,7 кг/м ²	31,4 кг/м ²	30,2 кг/м ²
Наследственная отягощенность	13(65%)	10(63%)	6(60%)

Наследственная отягощенность т.е. страдание или смерть близких родственников от сердечно-сосудистых патологий или сопутствующий сахарный диабет были выявлены в I, II и III группах больных соответственно у 13(65%),

10(63%), 6 (60%) (таблица 3). Риск развития атеросклероза существенно повышается у лиц, близкие родственники которых страдали ИБС, церебральным и периферическим атеросклерозом. Наследственная предрасположенность к сравнительно раннему возникновению атеросклероза связана, вероятно, с генетически детерминированным повреждением различных звеньев метаболизма липидов, структуры и функции эндотелия, активности ферментных систем гладкомышечных клеток, особенностями функционирования сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза и т.п. Генетически детерминированное низкое содержание в плазме крови антиатерогенных ЛВП встречается примерно у 25% больных с ранним развитием ИБС (А.Я. Ивлева).

Учитывая многочисленность этиологических факторов, оказывающих влияние на различные звенья патогенеза атеросклероза, есть основания считать, что наследственная предрасположенность к различным нарушениям обмена, лежащим в основе развития атеросклероза, встречается еще чаще.

Изучение индекса массы тела у больных I группы выявило, что этот показатель составлял $32,7 \text{ кг/м}^2$, во II группе был $31,4 \text{ кг/м}^2$, а в контрольной группе $30,2 \text{ кг/м}^2$ (таблица 2).

К числу наиболее значимых и в то же время наиболее легко модифицируемых ФР атеросклероза и ИБС относится ожирение. В настоящее время получены убедительные данные о том, что ожирение является не только независимым ФР сердечно-сосудистых заболеваний, но и одним из звеньев — возможно, пусковым механизмом — других ФР, например АГ, ГЛП, инсулинорезистентности и сахарного диабета. Так, в ряде исследований была выявлена прямая зависимость между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и массой тела (МТ).

Анализ результатов Фремингемского исследования показал, что на протяжении 26 лет частота сердечно-сосудистых заболеваний в целом, ИБС, ИМ и внезапной сердечной смерти возрастала в зависимости от величины избыточной МТ как у мужчин, так и у женщин. Даже у женщин, индекс массы тела (ИМТ) которых не выходил за пределы общепринятых нормальных

значений (меньше 25 кг/м²) и составил 23–25 кг/м², риск возникновения ИБС на 50% выше, чем у пациенток с ИМТ ниже 21 кг/м². При увеличении ИМТ до 25,0–29 кг/м² относительный риск ИБС возрастал в 2 раза, а при ИМТ выше 29 кг/м² — в 3 раза. В США больные с ИМТ более 30,0 кг/м² ежегодно проводят в стационаре на 3 дня дольше, чем пациенты с ИМТ менее 23,0 кг/м², что соответствует 70 миллионам “лишних” койко-дней в год.

Важно подчеркнуть, что повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний характерен не только для ожирения как такового, но и для самого процесса прибавки массы тела. Этот факт был убедительно продемонстрирован во Фремингемском исследовании, показавшем высокую степень корреляции величины прибавки массы тела после 25 лет с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Похудание, напротив, уменьшало степень риска.

Во всех современных эпидемиологических исследованиях, посвященных изучению ФР ИБС и атеросклероза, подчеркивается тесная связь, существующая между ожирением и такими ФР как АГ, ГЛП и сахарный диабет. Именно эта взаимосвязь, наряду с независимым влиянием ожирения как такового, играет главную роль в увеличении степени риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, страдающих избыточной массой тела.

Ожирению сопутствует ряд ГЛП, предрасполагающих к развитию ИБС, включая гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, снижение уровня ХС ЛВП, повышение уровня апопротеина В и мелких плотных частиц ЛНП. Ожирение существенно повышает риск возникновения сахарного диабета I и II типа. Так, у женщин, прибавивших в весе после 18 лет всего 5–7,9 кг, риск возникновения сахарного диабета вдвое больше, чем у женщин со стабильной массой тела. У женщин с прибавкой массы тела 8 кг и более риск увеличивается в 3 раза. Характерно, что у пациентов среднего возраста, похудевших по разным причинам более чем на 5 кг, риск возникновения сахарного диабета уменьшается наполовину.

Следует также иметь в виду, что ожирение закономерно сопровождается увеличением активности адипоцитов брюшной полости, которые секретируют

свободные жирные кислоты непосредственно в систему воротной вены, что подавляет поглощение инсулина печенью. В результате повышается концентрация инсулина в периферическом кровотоке и снижается чувствительность тканей к инсулину, т.е. развивается инсулинорезистентность. Кроме того, высокие концентрации свободных жирных кислот способствуют повышению содержания ТГ в крови.

Артериальная гипертензия в I группе больных была у 19 (95%), во II группе – у 15 (93,7%) больных, а в III группе – у 8 (80%) больных (таблица 3).

Таблица 3.

Сопутствующие заболевания у обследованных больных.

Сопутствующая патология	I группа		II группа		III группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Артериальная гипертензия	19	95	15	93,7	8	80
Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии	10	50	6	37,5	2	20
Анемия	4	20	2	12,5	1	10

Хронический пиелонефрит стадии ремиссии выявлен у 10 (50%) больных I группы, во II и III группе – у 6 (37,5%) и 2 (20%) больных соответственно. Анемия выявлена у 4 (20%) больных I группы, во II группе у – 2 (12,5%) больных и у 1 (10%) больного в III группы (таблица № 8).

В I группе больных артериальная гипертензии I степени встречался у 13 (65%) больных, II степени встречался у 5 (25%) больных, у 1 (5%) больного наблюдался артериальная гипертензии III степени. Во II группе артериальная гипертензии I и II степени соответствовало 12 (75%), 3 (19%) и больные III степени артериальной гипертензии не встречались. В контрольной группе I степень АГ была у 8 (80%) больных и II степени АГ встречалась у 2 (20%) больных (диаграмма 3).

Распределение больных в зависимости от степени артериального давления

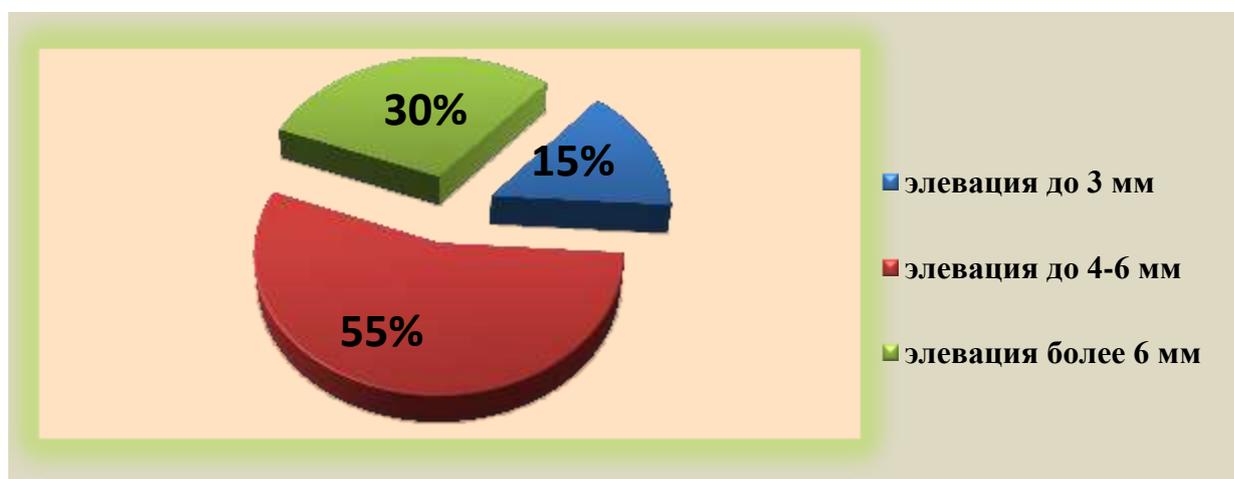


В I группе больных элевация ST сегмента до 3 мм наблюдалась у 3 (15%) больных, элевации ST сегмента до 4-6 мм – у 11 (55%) больного, а элевации ST сегмента более 6 мм – у 6 больных (30%).

Распределение больных I группы в зависимости от выраженности элевации ST сегмента представлено на диаграмме 4.

Диаграмма 4

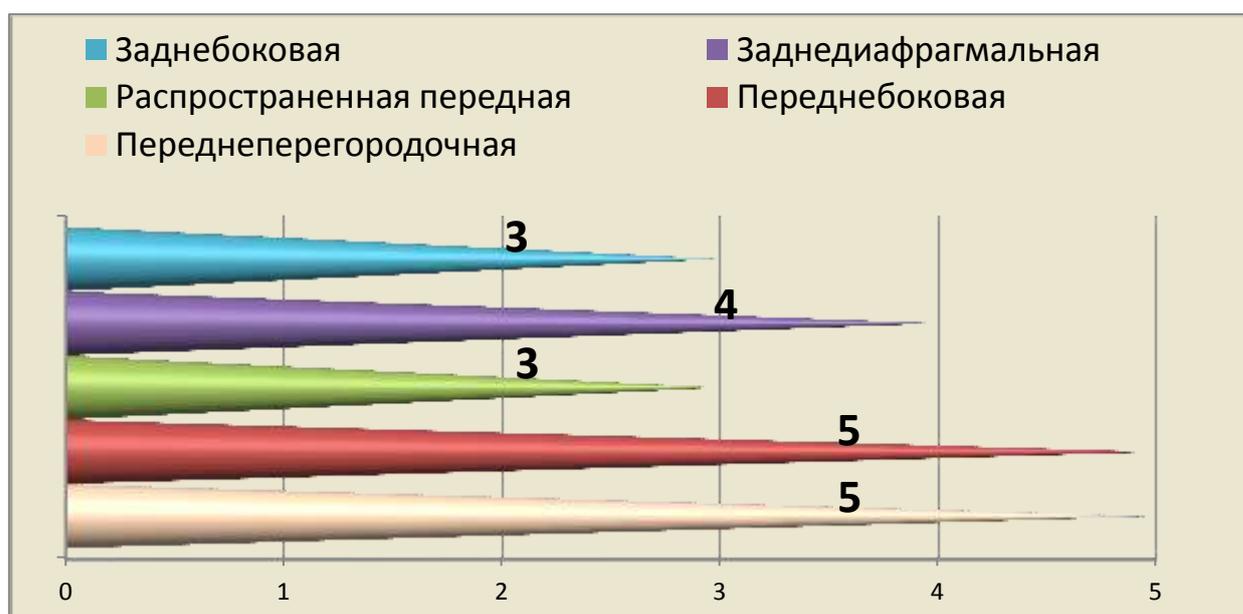
Распределение больных I группы в зависимости от выраженности элевации ST сегмента.



В зависимости от локализации повреждения и его распространенности эти изменения обнаруживались в следующих ЭКГ отведениях. В I группе больных элевация ST сегмента в переднее - перегородочной (V1-V3) области левого желудочка наблюдалась у 5 (25%) больных, элевация ST сегмента в переднебоковой (I, aVL, V5, V6) области левого желудочка – у 5 (25%) больных, распространенное повреждение передней стенки (I, aVL, V1-V6) левого желудочка было у 3 (15%) больных. Повреждение заднедиафрагмальной (нижней) (II, aVF, III) области левого желудочка выявлено у 3 (15%) больных и наконец у 4 (20%) больных наблюдался подъем ST сегмента в заднебоковой (V5, V6, III, aVF) области левого желудочка (диаграмма 5).

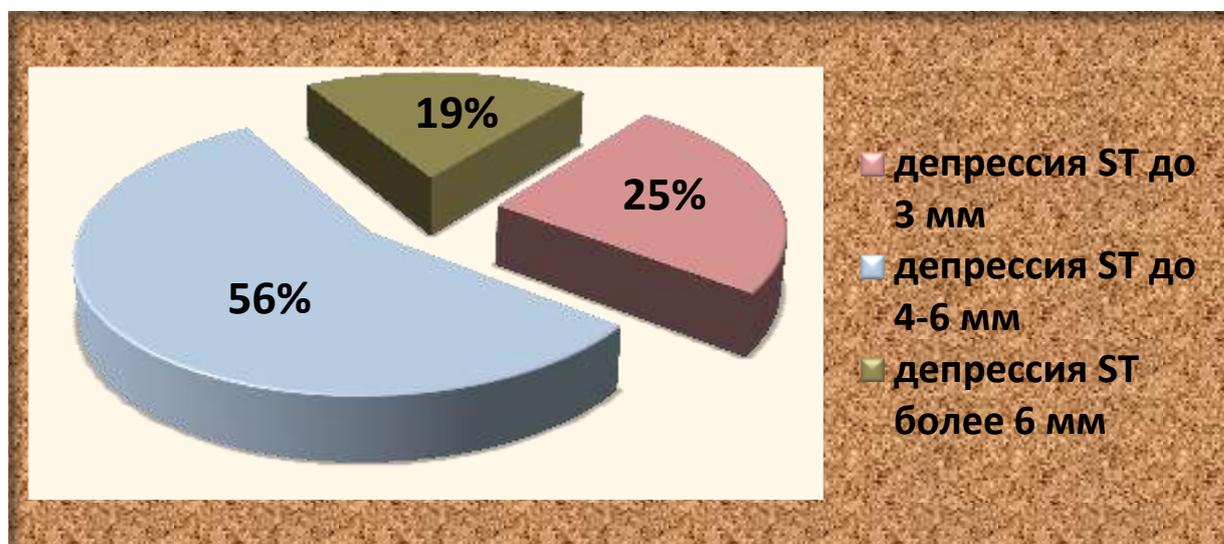
Диаграмма 5

Локализация повреждения по данным ЭКГ в I группе больных



Во II группе больных депрессия ST сегмента до 3 мм наблюдалась у 4 (25%) больных, снижение ST сегмента от изолинии на 4-6 мм – у 9 (56%) больных, а депрессия ST сегмента более 6 мм – у 3 (19%) больных.

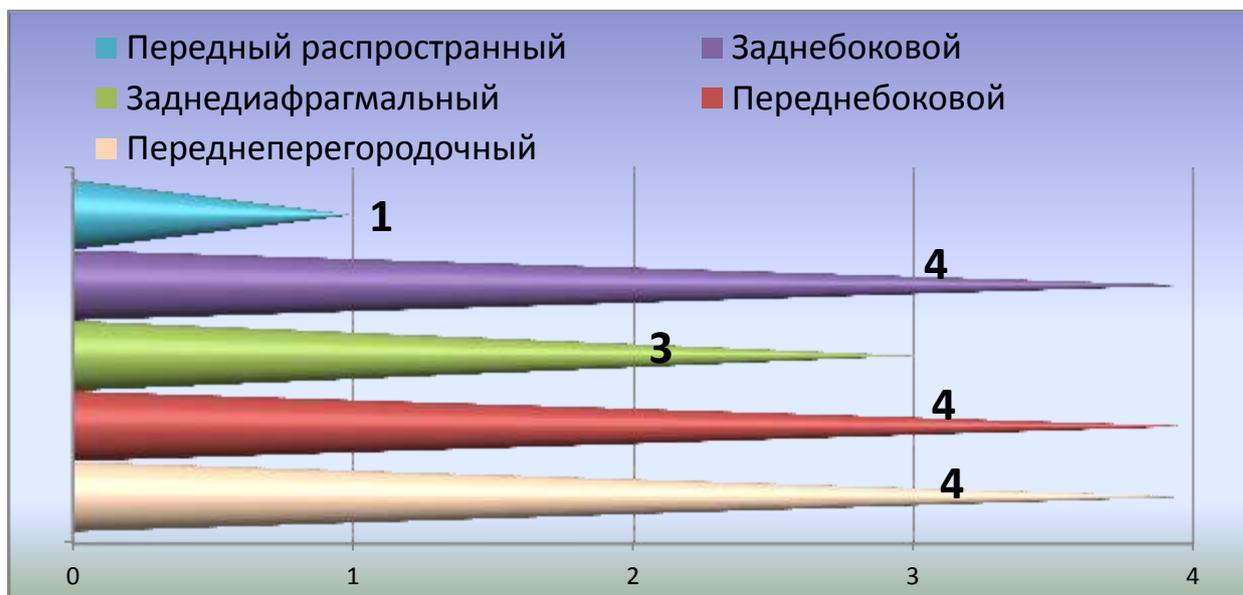
Распределение больных II группы в зависимости от выраженности депрессии ST сегмента.



В зависимости от локализации повреждения и его распространенности эти изменения обнаруживались в следующих ЭКГ отведениях.

Диаграмма 7

Локализация повреждения по ЭКГ



Во II группе больных депрессия ST сегмента в передне - перегородочной (V1-V3) области левого желудочка наблюдалась у 4 (25%) больных, в переднебоковой (I, aVL, V5, V6) области левого желудочка у 4

(25%), субэндокардиальное повреждение в заднедиафрагмальной (нижней стенке) (II, aVF, II) области левого желудочка — у 3 (19%) и в заднебоковой (V5, V6, III, aVF) области левого желудочка — у 4(25%) пациентов. У одного (6%) больного была депрессия ST сегмента по всей передней стенке левого желудочка.

У всех больных изучались показатели центральной гемодинамики с помощью ЭхоКГ: размеры аорты, правого желудочка (ПЖ), конечно диастолический размер (КДР), конечно систолический размер (КСР) левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), конечный диастолический объем (КДО), конечно систолический объем (КСО) левого желудочка, величина ударного объема левого желудочка (УО), фракция выброса (ФВ%).

2.2. Методы обследования.

Клиническое и биохимическое исследование крови: Проводили общий анализ крови, определяли уровень гемоглобина (НЬ г/л), количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарную формулу по классическому методу (подсчёт форменных элементов крови на камере Горяева), уровень общего билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, определяли на автоматическом анализаторе "Screen Master". Для этого у пациента брали кровь из вены в количестве 2-3 мл в специальную пробирку с антикоагулянтом КЗ ЭДТА (трикальциевая соль уксусной кислоты).

Все образцы крови для лабораторных анализов забирались у исследуемых утром натощак. Кровь для исследования бралась из кубитальной вены. Плазму получали путем центрифугирования крови, при скорости 1500 об/мин в течение 15 мин. Образцы замораживали при температуре -20°C , лабораторный анализ проводился в течение последующих нескольких дней.

Измерение уровня **СРБ** проводили методом иммунотурбидиметрии в микропланшетном формате.

Определение **фибриногена** было основано на широко известном методе Клаусса, в соответствии с которым, для получения сгустка избыток тромбина смешивался с разведенной плазмой. Время свертывания после добавления тромбина обратно пропорционально содержанию фибриногена в образце. Для построения калибровочной зависимости готовился разведения референтной (калибровочной) плазмы.

Набор состоял из:

1. Тромбина бычий-~75 НИН ед/мл, буфер, стабилизаторы и консерванты.
2. Имидазоловый буфер-имидазол, 30 ммоль/л; хлорид натрия, 125 ммоль/л; азид натрия, 0,1% в качестве консерванта. рН=7,35.
3. Референтная плазма-цитратная плазма человека, содержащая буфер и консерванты.

Процедура анализа

Процедура калибровки фибриногена. Приготавливался разведения референтной плазмы имидазоловым буфером как было указано в таблице. Для разведений использовался только пластиковые пробирки.

Таблица 4

Процедура калибровки фибриногена

Разведение	Референтная плазма, мл	Буфер имидазоловый, мл	Фактор разведения
1 : 5	0,5	2,0	2
1 : 10	0,5 (разведения 1:5)	0,5	1
1 : 15	0,4 (разведения 1:5)	0,8	0,66
1 : 20	0,3 (разведения 1:5)	0,9	0,5
1 : 25	0,2 (разведения 1:5)	0,8	0,4
1 : 30	0,2 (разведения 1:5)	1,0	0,33

Концентрация фибриногена в разведениях референтной плазмы вычислялся следующим образом:

Фибриноген, мг/дл = Концентрация референтной плазмы, мг/дл x Фактор разведения. Плазма пациентов непосредственно перед анализом разводилась имидазоловым буфером в отношении 1:10. Рассчитывалось среднее время образования сгустка по дубликатам для каждого разведения калибровочной плазмы с точностью до 0,1 сек. Границы диапазона нормальных значений фибриногена в плазме крови человека находятся в пределах 175 -400 мг/дл (1,75-4,00 г/л).

Для определения концентрации **ФНО-альфа** у пациентов было использованы наборы реактивов «ИФА-TNF-alpha» ООО "Цитокин", г. Санкт-Петербург, предназначенные для количественного определения фактора некроза опухоли человека в исследуемых образцах методом твердофазного иммуноферментного анализа.

В состав набора входило:

- комплект из двенадцати восьмилуночных стрипов с рамкой с иммобилизованными на внутренней поверхности лунок моноклональными антителами к TNF-alpha, маркирован «Стрипы с моноклональными антителами»;
- 7 калибровочных проб, содержащих известные количества TNF-alpha – 0. 5. 12,5. 25. 62,5. 125. 250пг\ мл,
- аналитический буферный раствор, маркирован «Буфер А», 1 флакон;
- концентрированный раствор антител-биотин, маркирован «Антитела», 1 флакон;
- концентрированный раствор конъюгата стрептавидин-пероксидаза, маркирован «Конъюгат Е», 1 флакон;
- концентрированный буферный раствор для промывок лунок, маркирован «Буфер Р», 1 флакон;
- субстратный буфер, маркирован «Буфер С», 1 флакон;
- 10% кислота, маркирована «Стоп-реагент», 1 флакон;
- раствор тетраметилбензидина, маркирован “ТМБ”.

В наборе «ИФА-TNF-alpha» было использована «сэндвич»-вариант

твёрдофазного иммуноферментного анализа.

Чувствительность. Минимальная достоверно определяемая набором концентрация TNF- alpha в исследуемых образцах не превышала 1 пг\мл.

Для определения концентрации **ИЛ-10** у пациентов также было использовано наборы реактивов «ИФА-ИЛ-10» ООО "Цитокин", г. Санкт-Петербург, предназначены для количественного определения интерлейкина-10 в исследуемых образцах методом твёрдофазного иммуноферментного анализа.

Электрокардиографическое исследование. Всем обследованным проведено ЭКГ исследование в 12 отведений, запись которых является обязательной при каждом электрокардиографическом обследовании больного. Стандартная ЭКГ в 12 отведениях состоит из 3 отведений от конечностей (отведения I, II и III), 3 усиленных отведений от конечностей, в которых модификация Goldberger центральной терминали Wilson служит как индифферентный электрод, который соединен с активным электродом (отведения aVR, aVL и aVF), и 6 прекардиальных электродов, в которых центральная терминаль Wilson служит индифферентным электродом, который соединен с активными электродами (V1 - V6) на аппарате «SHILLER» фирмы «SHILLER» (Швейцария).

Современные стандарты ЭКГ (AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram) для диагностики острой ишемии/инфаркта требуют, чтобы повышение сегмента ST присутствовало в 2-х или более смежных отведениях, и чтобы повышение сегмента ST в точке J было больше 0.2 мВ (2 мм при стандартной калибровке) в отведениях V1, V2, и V3 и больше 0.1 мВ во всех других отведениях. В классическом представлении ЭКГ грудные отведения V1 - V6 показаны на пленке ЭКГ в их анатомически смежном порядке справа передний (V1) и влево боковой (V6); однако, отведения от конечностей не так. Скорее, они показаны в 2 группах по 3: отведения I, II, и III и отведения aVR, aVL, и aVF, такой порядок отражает их историческое развитие. Если

эти отведения показать в их анатомически смежном порядке, то есть, от левого верхне-базального до правого нижнего, они должны идти в порядке aVL, I, -aVR (то есть, отведение aVR с полностью измененной полярностью), II, aVF, и III. В этой конфигурации, -aVR существует в 30 ° в шести осевой фронтальной плоскости, то есть, на полпути между отведением I (в 0 °) и отведением II (в 60 °). Этот порядок известен как формат Cabrera, существует как стандарт в Швеции в течение 25 лет и был рекомендован в 2000 г. руководящими принципами ESC/ACC для универсального применения в электрокардиографии в 12 отведениях.

У здоровых людей амплитуда соединения ST является, вообще, самой высокой в отведениях V2 и V3, и больше у мужчин, чем у женщин.

Рекомендации (AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram)

1. Для мужчин 40 лет и старше пороговые величины для патологического повышения J-точки должны составлять 0.2 мВ (2 мм) в отведениях V2, и V3 и 0.1 мВ (1 мм) во всех других отведениях.

2. Для мужчин моложе 40 лет пороговые величины для патологического повышения J-точки в отведениях V2, и V3 должны быть 0.25 мВ (2.5 мм).

3. Для женщин пороговые величины для патологического повышения J-точки должны быть 0.15 мВ (1.5 мм) в отведениях V2 и V3 и больше 0.1 мВ (1 мм) во всех других отведениях.

4. Для мужчин и женщин порог для патологического повышения J-точки в V3R и V4R должен составлять 0.05 мВ (0.5 мм), за исключением мужчин меньше 30 летнего возраста, для которых 0.1 мВ (1 мм) является более соответствующим.

5. Для мужчин и женщин пороговая величина для патологического повышения J-точки в V7 - V9 должна составлять 0.05 мВ (0.5 мм).

6. Для мужчин и женщин всех возрастов пороговая величина для патологической депрессии J-точки должна составлять -0.05 мВ (-0.5 мм) в

отведениях V2 и V3 и -0.1 мВ (-1 мм) во всех других отведениях [47].

Эхокардиографическое исследование. Эхокардиография проводилась на ультразвуковом аппарате «SHENZHEN MINDRAY» фирмы «Shenzhen» (Китай), кардиологическим датчиком с частотой 3,5 и 5 МГц и углом сканирования 45, 60 и 90 градусов при стандартном режиме прибора в М-модальном и двумерном режимах в соответствии с рекомендациями комитета стандартизации Американского общества специалистов по ЭХО-КГ (Henry W. et al., 1980). Допплер-эхокардиография проводилась в первый-второй дни при поступлении больных в стационар и перед выпиской.

Эхолокация сердца осуществлялась из 3 - 4 межреберья по парастернальной линии в горизонтальном положении обследуемого на спине или левом боку с приподнятой верхней частью туловища. Выполнялась количественная и качественная оценка сократительной способности сердца. Для количественной оценки общей сократимости использовался алгоритм Симпсона (метод дисков) из апикального доступа из 2-х и 4-х камерной позиции, с автоматическим расчетом конечно - диастолического объема (КДО), конечно-систолического объема (КСО), ударного объема (УО), фракции выброса (ФВ%).

Статистический анализ.

Все значения показателей были внесены в электронную таблицу Microsoft Office Excel. Результаты исследований обрабатывали с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов (STATISTICA 6.0).

Вывод к главе II.

Таким образом, для выполнения поставленных задач в диссертационной работе все обследованные больные были распределены на 3 группы. I группу составляли 20 больных острым коронарным синдромом с элевацией ST, II группу составляли 16 больных острым коронарным синдромом без элевации ST сегмента. III контрольную группу, составляли 10 больных с диагнозом ИБС, Стабильная стенокардия ФК II – III. Диагноз ОКС верифицировали согласно рекомендациям рабочей группы Европейского кардиологического общества и Комитета экспертов ВНОК. Всем больным проводили общий и биохимический анализ крови, ЭКГ записывали в 12 стандартных отведениях и проводили ЭхоКГ исследование. Были использованы современные стандарты ЭКГ (AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram). При Эхокардиографическом исследовании были использованы рекомендации комитета стандартизации Американского общества специалистов по Эхо-КГ.

При сбора анамнеза обращали внимание на характер ангинозных болей, давность ИБС, сопутствующие патологии.

Все образцы крови для лабораторных анализов забирались утром натощак. Для определения концентрации ФНО-альфа было использованы наборы реактивов «ИФА-TNF-alpha» ООО "Цитокин", г. Санкт-Петербург, исследования проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. Определение фибриногена проводили методом Клаусса. Измерение уровня СРБ проводили методом иммунотурбидиметрии в микропланшетном формате. При определении концентрации ИЛ-10 (ООО "Цитокин", г. Санкт-Петербург) был использован ИФА метод.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

3.1. Результаты электрокардиографических исследований.

Всем больным проводилась стандартная терапия согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов. Назначались антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, гиполипидемические препараты. 17 больных I группы с ST элевацией на ЭКГ также получали тромболитическую терапию стрептокиназой. 3 больным I группы с ST элевацией на ЭКГ тромболитическая терапия не проводилась в связи с поздней госпитализацией (больные поступали через 10-12 часов с момента появления болей в области сердца – от начала ОИМ).

Диаграмма 8

Частота применения стрептокиназы у больных с ST элевацией

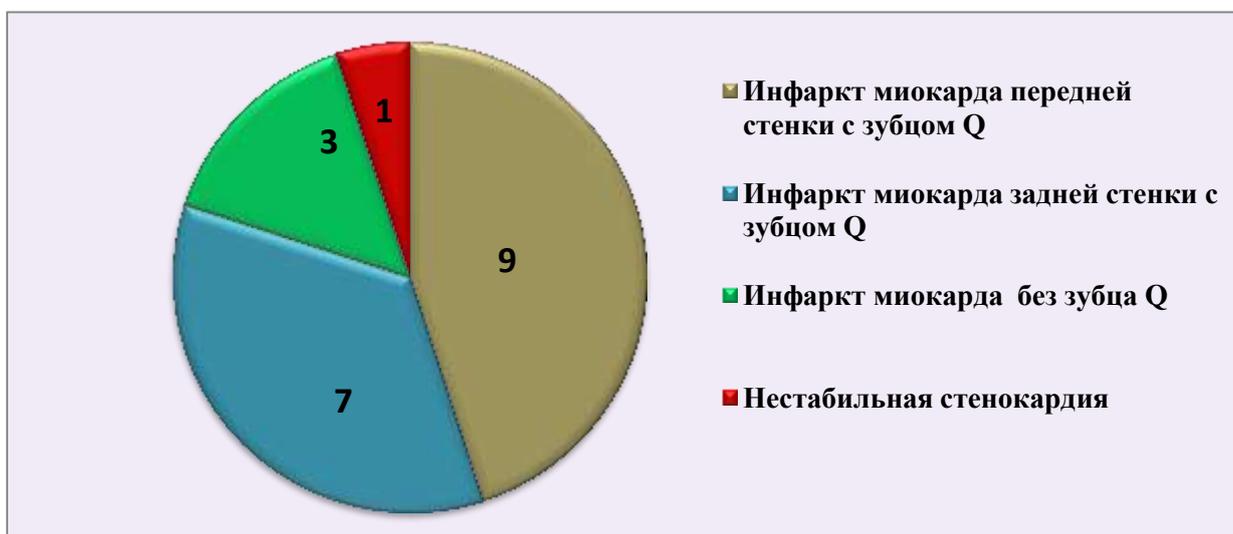


У 9 из 20 больных I группы с ST элевацией ОКС трансформировался в инфаркт миокарда передней стенки с зубцом Q: передний распространенный инфаркт миокарда левого желудочка с зубцом Q у 2-х больных, передний боковой инфаркт миокарда левого желудочка с зубцом Q у 4 больных, в передний, передно-перегородочный инфаркт миокарда левого желудочка с охватом верхушки с зубцом Q у 3-х больных.

У 7 больных ОКС трансформировался в инфаркт миокарда задней стенки с зубцом Q: в инфаркт миокарда задней боковой области левого желудочка с зубцом Q у 3 больных и у 4 больных – в инфаркт миокарда задне-диафрагмальной области левого желудочка. У 3 больных ОКС трансформировался в инфаркт миокарда без зубца Q; из них у 2 больных в инфаркт миокарда передней боковой области, у 1 больного в инфаркт передней перегородочной области левого желудочка. У одного больного из I группы ОКС трансформировался в нестабильную стенокардию.

Диаграмма 9

Локализация инфаркта миокарда у I группы больных



Распределение больных I группы в зависимости от локализации инфаркта миокарда

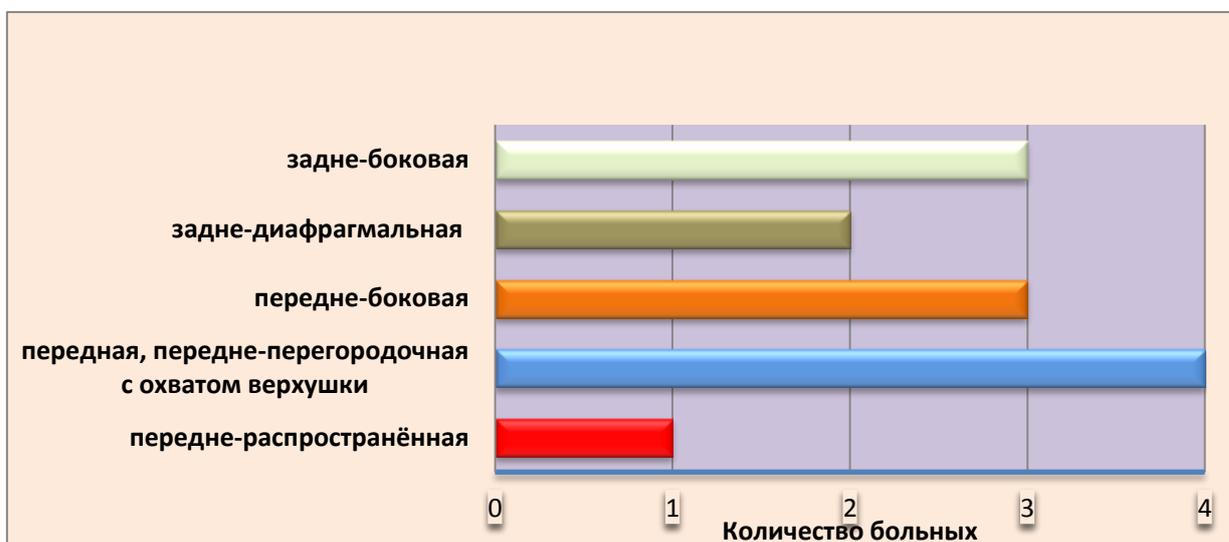


У 8 из 16 больных II группы ОКС без ST элевации наблюдалась трансформация в инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка без зубца Q: у 4 больных в передний, передне-перегородочный инфаркт миокарда с охватом верхушки без зубца Q, у 3 – в инфаркт миокарда передне-боковой области и у 1 – в передний распространенный инфаркт миокарда без зубца Q. У 5 больных отмечалась трансформация ОКС в инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка без зубца Q: из них у 3 больных в инфаркт миокарда задне-боковой области без зубца Q, и у 2 – в инфаркт миокарда задне-диафрагмальной области. У 3 больных наблюдалась трансформация ОКС в нестабильную стенокардию.

Локализация инфаркта миокарда у II группы больных

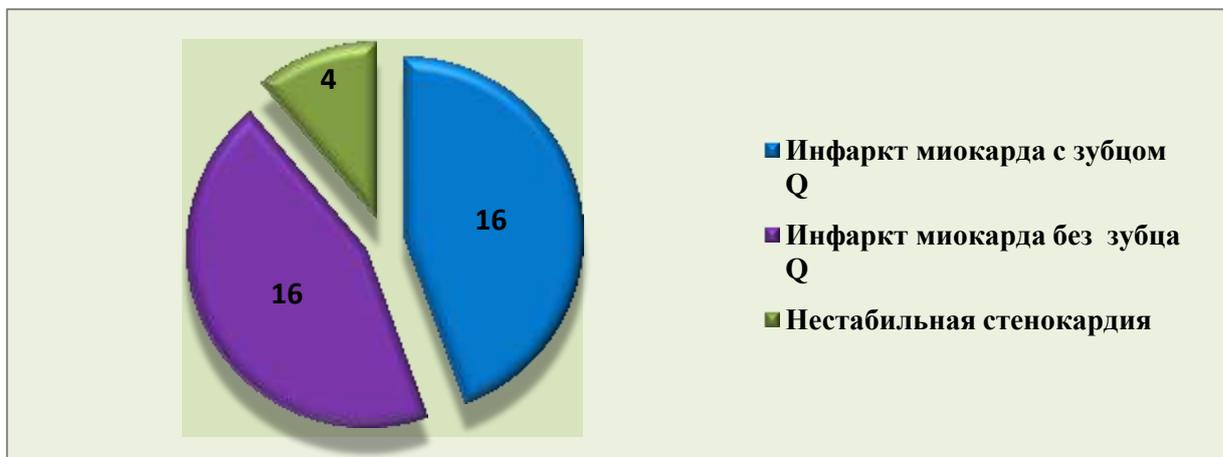


Распределение больных II группы в зависимости от локализации инфаркта миокарда



Таким образом, у 16 из 36 больных I и II групп отмечалась трансформация ОКС в инфаркт миокарда с зубцом Q, еще у 16 больных в инфаркт миокарда без зубца Q, у 4 больных - в нестабильную стенокардию.

Трансформация ОКС с и без ST элевации



3.2. Результаты ЭхоКГ исследования у обследованных больных.

Всем обследованным больным I и II группы проводили при поступлении ЭхоКГ исследование, с целью оценки функционального состояния деятельности сердца (ударный объём – УО мл, фракцию выброса - ФВ%), а также для дополнительного подтверждения повреждения миокарда (гипокинез, акинез). Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили в В- и М- режиме, а также в доплер режиме. Как известно ишемия миокарда вызывает локальные нарушения сократимости левого желудочка, а также нарушение его глобальной диастолической и систолической функции. При инфаркте миокарда локальное нарушение сократимости левого желудочка имеет разную степень выраженности: от гипокинезии отдельных сегментов до истинной аневризмы левого желудочка. ФВ (ЛЖ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ФВ(ЛЖ)} (\%) = (\text{УО(ЛЖ)} / \text{КДО(ЛЖ)}) * 100.$$

$$\text{УО(ЛЖ)} = (\text{КДО(ЛЖ)} - \text{КСО(ЛЖ)}) / \text{КДО(ЛЖ)}.$$

Изучение показателей центральной гемодинамики (УО, ФВ) по данным ЭхоКГ, показало, что у больных I группы ОКС с элевации ST

сегмента УО составлял $70 \pm 8,9$ мл, ФВ – $49,3 \pm 7,2\%$.

Таблица 5

Показатели гемодинамики больных I и II группы.

Параметры	I группа	II группа
КДО (мл)	142 ± 27	$135 \pm 16,71$
КСО (мл)	72 ± 23	$62 \pm 14,9$
УО (мл)	$70 \pm 8,9$	$73,1 \pm 8,1$
ФВ%	$49,3 \pm 7,2$	$54,1 \pm 6,8$
ТМЖП (мм)	$9,6 \pm 0,6$	$9,7 \pm 1,1$
ТЗСЛЖ (мм)	$9,5 \pm 1,7$	$10,6 \pm 0,5$

Во II группе больных ОКС без элевации ST сегмента УО составлял $73,1 \pm 8,1$ мл, ФВ – $54,1 \pm 6,8\%$, Снижение показателей УО и ФВ может быть связано со снижением сократительной функции миокарда.

3.3. Результаты исследований провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

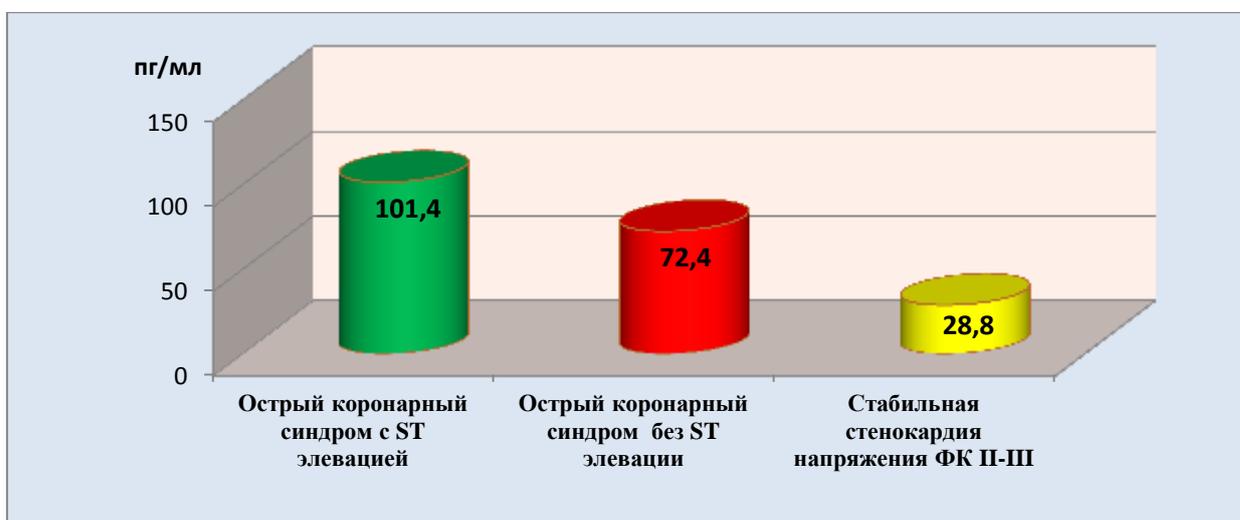
Как показали результаты исследований, у больных I группы в первые сутки заболевания отмечалось значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов и снижение противовоспалительного цитокина при сравнении с таковыми показателями больных II группы. В контрольной группе показатели провоспалительных и противовоспалительных цитокинов были оставались в пределах нормы.

В настоящее время отсутствуют общепринятые референтные значения для маркера воспаления при атеросклерозе – ФНО- α и для противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Учитывая это положение нормальные уровни этих маркеров были рассчитаны по показателям контрольной группы (n=10), участвовавших в исследовании. По данным контрольной группы верхняя граница для ФНО- α составила 29 пг/мл, а для ИЛ-10 нижняя граница была - 16 пг/мл.

В первой группе больных показатель ФНО- α был в пределах от 89,4 пг/мл – 108,7 пг/мл, средние показатели составили $101 \pm 4,1$ пг/мл. Наивысшие показатели ФНО- α были у больных, у которых изначально наблюдалась элевация ST сегмента во всей передней стенке, в последующем у которых отмечалась трансформация ОКС в передний распространенный инфаркт миокарда с зубцом Q. В этой группе больных чаще встречались нарушения ритма сердца. Показатели ФНО- α у этих больных были $107,2 \pm 2,19$ пг/мл. Различные желудочковые экстрасистолии III-IV класс по Лауну, пароксизм мерцательной аритмии, пароксизмальная желудочковая тахикардия наблюдались в первые сутки заболевания. У больных с трансформацией ОКС в инфаркт миокарда передней боковой стенки с зубцом Q, заднебоковой области и задней диафрагмальной стенки с зубцом Q левого желудочка концентрация ФНО- α была от 97,6 пг/мл до 104,3 пг/мл, в среднем этот показатель составил $100,9 \pm 2,23$ пг/мл. У больных инфаркта миокарда с зубцом Q передней-перегородочной стенки левого желудочка с охватом верхушки концентрация ФНО- α в плазме составлял $103,3 \pm 1,2$ пг/мл и у них наблюдались суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолии I-II класс по Лауну. У больного I группы с самым низким показателем концентрации ФНО- α (89,4 пг/мл), ОКС трансформировался в нестабильную стенокардию.

Во второй группе больных уровень ФНО- α в крови был в пределах от 68,6 пг/мл до 81,4 пг/мл, в среднем этот показатель составил $74,8 \pm 3,9$ пг/мл. Наивысший уровень ФНО- α (81,4 пг/мл) был у больного, у которого ОКС трансформировался в распространенный инфаркт миокарда по передней стенке без зубца Q. У больных с исходно самым низким уровнем ФНО- α – 70,4 пг/мл ОКС в последующем трансформировался в нестабильную стенокардию.

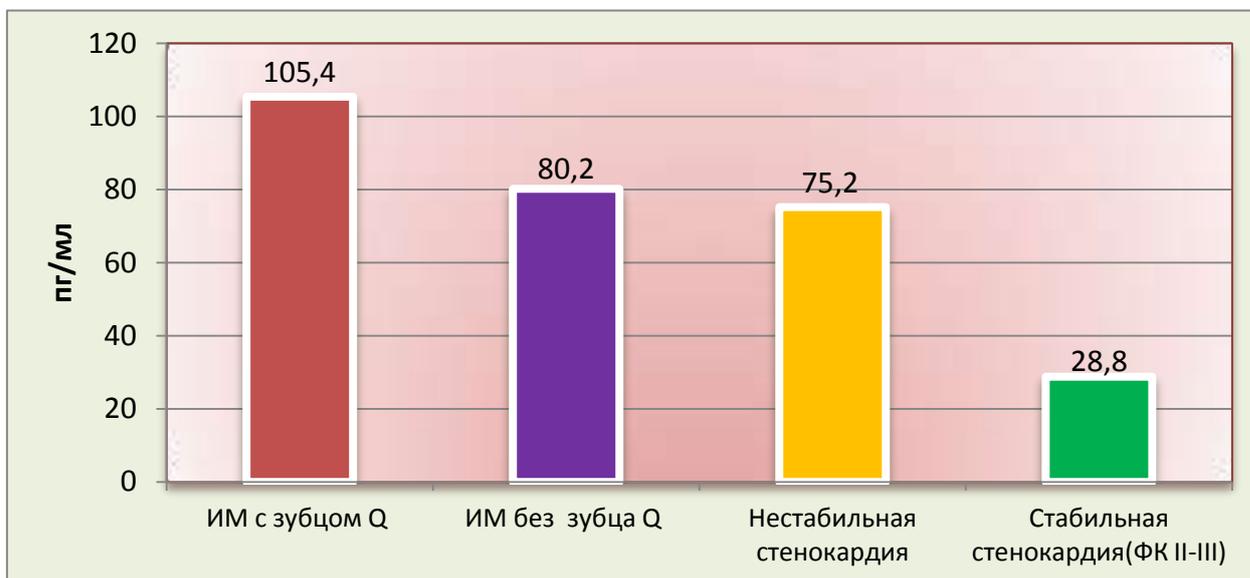
Показатели ФНО-α у обследованных больных



Связь ФНО-α с прогнозом развития неблагоприятных сердечно - сосудистых событий у больных ОКС .

Из 36 больных, включенных в настоящее исследование, ближайший прогноз оценивался на основании результатов наблюдения в реанимационном отделении с использованием ежедневного ЭКГ регистрации, круглосуточного мониторинга таких показателей как ЧСС, пульса, АД, ритма сердца и также последующей трансформации ОКС в инфаркт миокарда с зубцом Q, инфаркт миокарда без зубца Q и в нестабильную стенокардию. В течение пребывания в отделении у 18 из 36 больных возникли нежелательные события, связанные с острым коронарным синдромом. При изучении частоты развития нарушения ритма сердца и показателей ФНО-α установлено появление у 11 из 16 больных ИМ с зубцом Q желудочковых экстрасистол III-IV класса по Лауну, при этом средней показатель ФНО-α был $102,1 \pm 2,9$ пг/мл, у 16 больных с трансформацией в инфаркт миокарда без зубца Q показатель ФНО- α составлял в среднем 80,2 пг/мл. У 4 больных, у которых ОКС в последующем трансформировался в нестабильную стенокардию показатель ФНО- α был в среднем 75,2 пг/мл.

Взаимосвязь уровней ФНО- α с последующей трансформацией ОКС

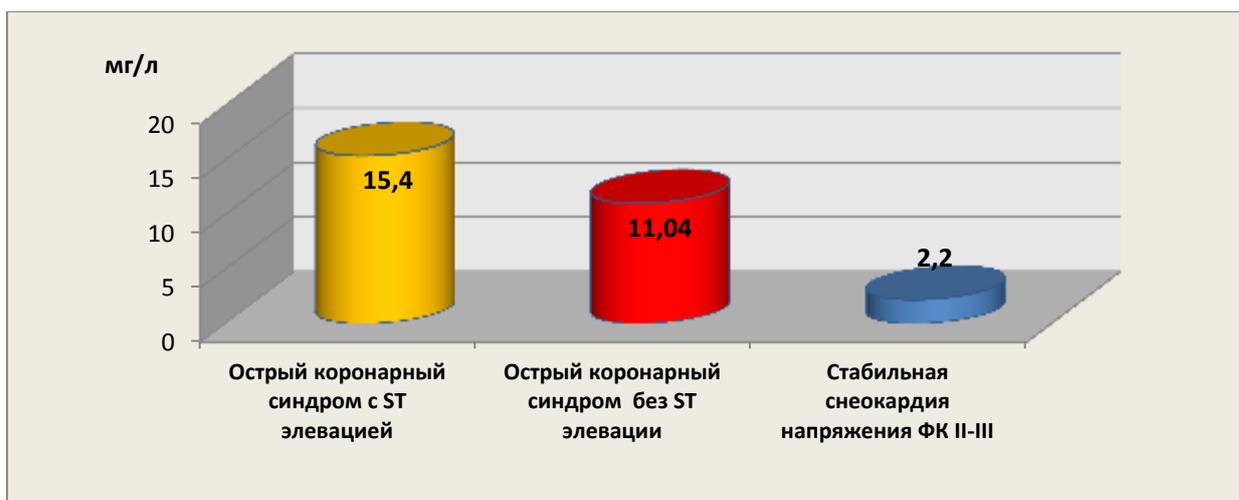


Показатели СРБ у обследованных больных.

Сравнение различных неспецифических показателей воспаления и некроза показало, что С-реактивный белок в сыворотке больных инфарктом миокарда встречается чаще, чем лейкоцитоз, ускорение СОЭ, подъём температуры и является одним из маркёров инфаркта миокарда. Установлено, что уровень СРБ при стенокардии II ФК находился в пределах нормы и значительно возрастал при повышении ФК стенокардии. Максимальные показатели СРБ выявлены при остром коронарном синдроме с элевацией ST сегмента, их значения существенно превышали данные больных ОКС без элевации ST сегмента, были значительно меньше у больных контрольной группы.

Изучение показателей СРБ показало самые высокие показатели СРБ в I группе больных и составляли в среднем $15,4 \pm 2,2$ мг/л, во II группе этот показатель был $11,04 \pm 2,7$ мг/л, в контрольной группе - $2,2 \pm 0,9$ мг/л.

Концентрация СРБ в крови у обследованных больных



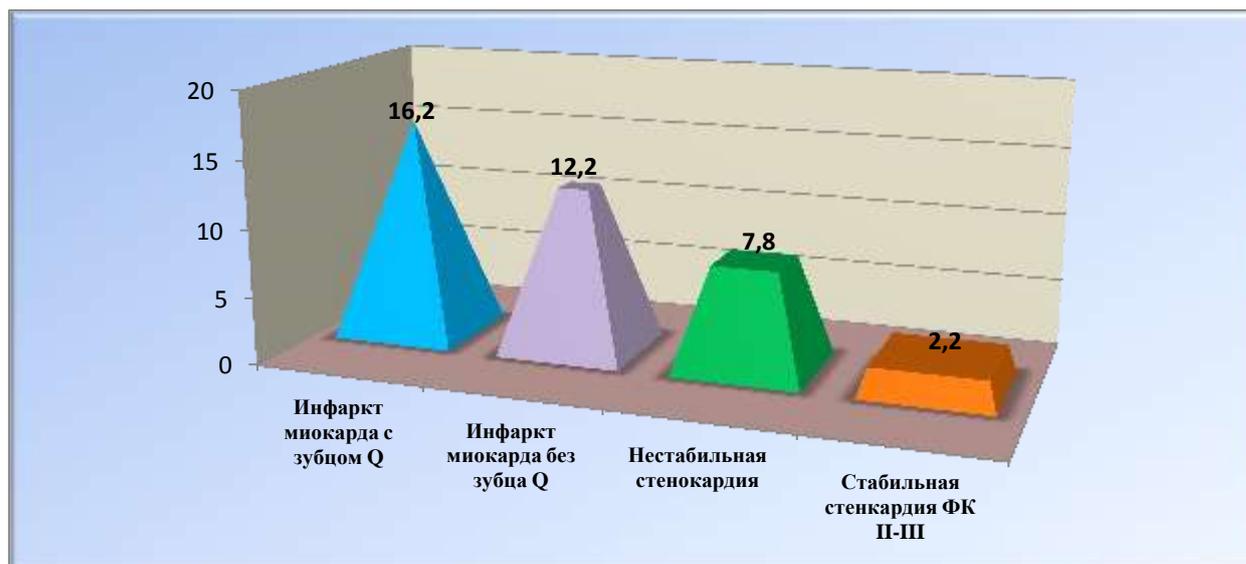
Полученные данные свидетельствуют о наличии воспалительного процесса в организме, что указывает на связь обострения течения ИБС с воспалением сосудистой стенки, несмотря на клинически стабильное состояние больных.

Наши исследования показали повышение уровней маркеров воспаления как у больных с ОКС, так и у больных со стабильной ИБС. У больных с ОКС частота повышения уровня СРБ было больше, чем в группе больных со стабильным течением ИБС.

Это свидетельствует о связи выраженности воспалительных реакций со степенью тяжести течения ОКС.

У больных ОКС с трансформацией в инфаркт миокарда с зубцом Q концентрация СРБ была значительно выше и наблюдалась чаще. У 16 больных инфарктом миокарда с зубцом Q С-РБ при поступлении первоначально составлял $16,2 \pm 1,5$ мг/л, у больных инфарктом миокарда без зубца Q СРБ был в пределах $12,2 \pm 1,9$ мг/л, у больных с трансформацией ОКС в нестабильную стенокардию СРБ составлял $7,8 \pm 1,2$ мг/л.

Показатели СРБ в зависимости от трансформацией ОКС, мг/л



Таким образом, увеличение синтеза СРБ отражает «гипериммунный» ответ на минимальный провоспалительный стимул. Некроз сердечной мышцы – мощный стимул для синтеза С-РБ, уровень которого коррелирует с распространенностью ОИМ. Американской Ассоциацией Кардиологов рекомендовано скрининговое определение СРБ при решении вопросов первичной профилактики ИБС.

При уточнении рекомендаций к использованию СРБ в рутинной клинической практике открытыми остаются такие вопросы, как более точное определение базового уровня СРБ в скрининговых эпидемиологических исследованиях, контроль СРБ при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, возможность повышения прогностического значения СРБ при сочетании его с другими провоспалительными маркерами. Хотя решение этих вопросов требует получения дополнительных результатов проспективных клинических и эпидемиологических исследований, уже сейчас очевидно, что СРБ является современным перспективным клинико-лабораторным тестом, имеющим практическое значение.

Рекомендации Американской Ассоциации Кардиологов по применению СРБ в клинической практике и здравоохранении.

Клиническая практика.

- Определение СРБ как независимого фактора риска может быть использовано для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у практически здоровых взрослых лиц и для выделения пациентов, которым необходимо профилактическое лечение. *

- Определение СРБ может стимулировать пациента к изменению образа жизни, отказу от вредных привычек. *

- Пациенты, у которых при повторных исследованиях определяют стабильно повышенные уровни СРБ (> 10 мг/л) без явных причин этого повышения, должны быть обследованы для выявления патологии, не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

- У пациентов со стенокардией напряжения или острым коронарным синдромом определение СРБ позволит оценить риск смерти, повторного инфаркта миокарда, рестеноза после ангиопластики.* (* - для доказательства эффективности такого подхода необходимы дополнительные исследования[50].

Результаты исследований показали корреляцию уровней ФНО-α с показателями СРБ. У больных с повышенным уровнем ФНО-α показатели СРБ также были повышенными, что свидетельствует о взаимосвязи выраженности воспалительных реакций с тяжестью течения ОКС.

Диаграмма 18

Показатель СРБ и ФНО-α в крови у обследованных больных



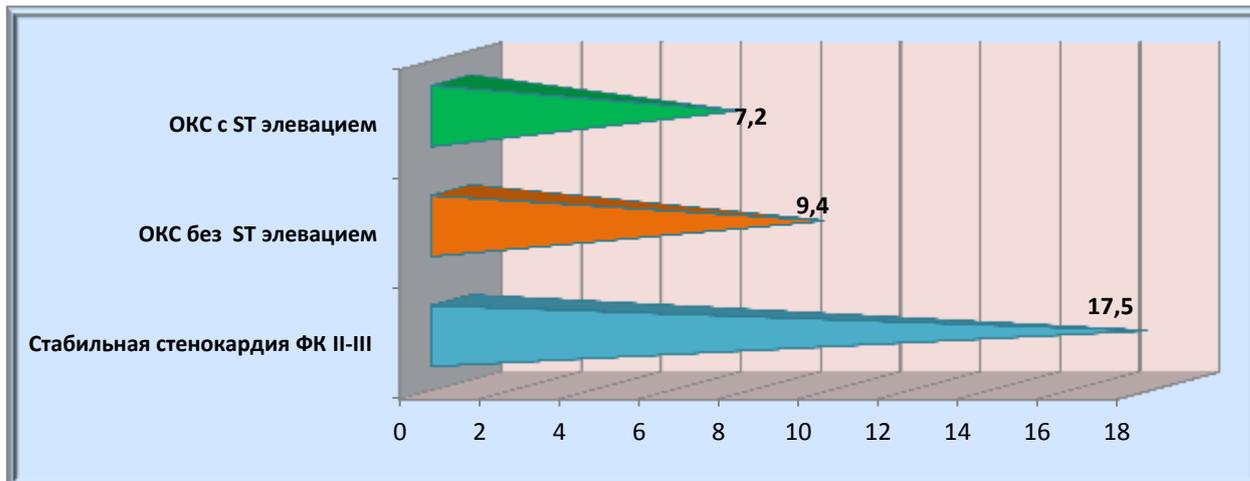
Показатели ИЛ – 10 у обследованных больных.

По данным ряда исследований ИЛ-10 считается единственным цитокином, обладающим противовоспалительными свойствами, его дефицит может провоцировать дестабилизацию атеросклеротической бляшки и непосредственное развитие ОКС.

У обследованных нами больных самая низкая концентрация ИЛ-10 наблюдалась в I группе больных острым коронарным синдромом с ST элевацией и в среднем составляла $7,2 \pm 0,9$ пг/мл. Во II группе больных концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 составлял $8,9 \pm 0,7$ пг/мл. В группе больных со стабильном течением стенокардии ФК II-III концентрация этого цитокина была наиболее высоким по сравнению с концентрацией ИЛ-10 в I и во II группах больных и составляла $17,5 \pm 0,5$ пг/мл.

Диаграмма 19

Концентрация ИЛ-10 в крови у обследованных больных

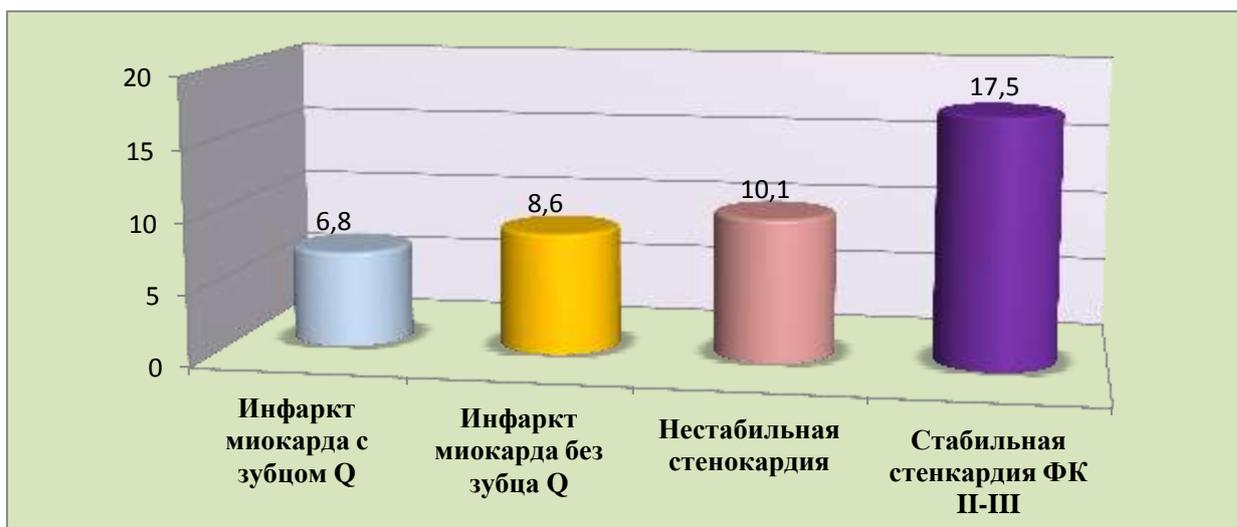


Также отмечалась взаимосвязь между концентрацией ИЛ-10 и исходом острого коронарного синдрома. У 16 больных I группы с трансформацией ОКС в инфаркт миокарда с зубцом Q концентрация интерлейкина-10 при поступлении была 6,8 пг/мл. У больных инфарктом миокарда без зубца Q концентрация ИЛ-10 составляла 8,6 пг/мл. У больных ОКС с трансформацией в нестабильную стенокардию концентрация противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 была 10,1 пг/мл. Как видно из

приведенных данных, дестабилизация течения ИБС характеризуется снижением активности противовоспалительного цитокина ИЛ-10 на фоне существенного подъема уровней провоспалительного цитокина – ФНО- α и СРБ.

Диаграмма 20

Показатели концентрации ИЛ-10 у обследованных больных



Таким образом, наши исследования показывают, что резкое уменьшение концентрации ИЛ-10 в крови наблюдается у больных с выраженной дестабилизацией течения ишемической болезни сердца. Как указывалось выше интерлейкин – 10 подавляет активность макрофагов, стимуляцию эндотелия модифицированными (окисленными) липопротеидами и высвобождение металлопротеиназ из макрофагов, а также приостанавливает продукцию провоспалительных цитокинов, презентацию антигенов и специфическую антигенобусловленную Т-клеточную пролиферацию. Изменения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов коррелировали с тяжестью течения ИБС.

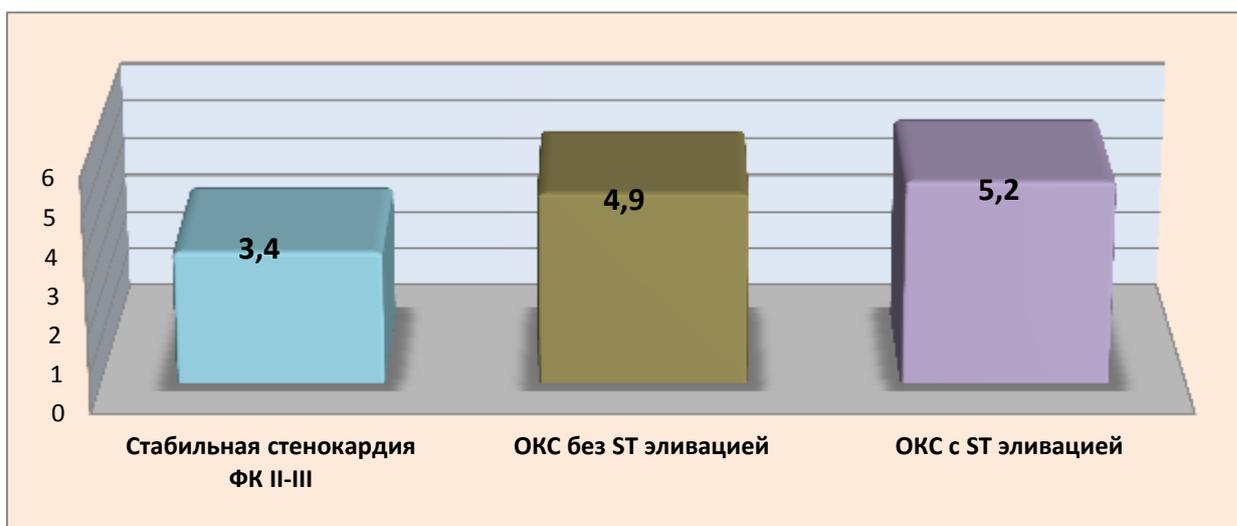
Показатели уровня фибриногена у обследованных больных.

Концентрация фибриногена в плазме крови нередко коррелирует с тяжестью ИБС и его исходом. Результаты исследований фибриногена у обследованных нами больных показали, что у больных I группы ОКС с ST

элизацией концентрация фибриногена в сыворотке крови колебалась в пределах 4,7-5,9 г/л, в среднем составляла $5,2 \pm 0,3$ г/л, во II группе больных этот показатель был в пределах 4,5-5,4 г/л, и в среднем составляла $4,9 \pm 0,3$ г/л и у больных со стабильной стенокардией ФК II-III соответствовало в среднем $3,4 \pm 0,4$ г/л

Диаграмма 21

Концентрация фибриногена в крови



По результатам проведенных нами исследований по изучению уровня фибриногена можно заключить, что у больных I группы этот показатель был самым высоким. Во II группе уровень фибриногена был ниже, чем в I группе но выше чем в контрольной группе. В контрольной группе уровень фибриногена был в пределах нормы. У 16 больных I группы инфарктом миокарда с зубцом Q концентрация фибриногена при поступлении была $5,3 \pm 0,3$ г/л. У больных инфарктом миокарда без зубца Q концентрация фибриногена составляла $4,9 \pm 0,2$ г/л. У больных ОКС с трансформацией в нестабильную стенокардию концентрация фибриногена была $4,6 \pm 0,1$ г/л.

Взаимосвязь уровней фибриногена с трансформацией ОКС



Поскольку фибриногену принадлежит важная роль в системе свертывания крови, повышение его уровня при ИБС является одним из патогенетических механизмов, обуславливающих повышенную свертываемость крови и нарушение регуляции тромбообразования, и имеет взаимосвязь с выраженностью воспалительного процесса в дестабилизированной – осложнённой атеросклеротической бляшке, которая в свою очередь приводит к развитию острого инфаркта миокарда. Исходя из вышеизложенного, фибриноген так же является одним из важных факторов риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

3.4. Анализ исхода острого коронарного синдрома.

Известно, что для получения максимально ценного прогноза необходимо учитывать тот факт, что наибольшая ценность достигается в многофакторных анализах. Tzoulaki I. с соавторами установили, что совместный анализ концентрации цитокинов, СРБ позволяет точно предсказать развития неблагоприятных исходов ОКС [71].

Прогностическая ценность разработанной нами шкалы имеет значение при оценке последующей вероятности трансформации ОКС, и в прогнозировании осложнения в ближайшее время.

Как и любая балльная шкала динамической оценки, нами разработанная нами шкала не претендует на количественную точность, но даёт возможность оценить динамику тяжести и прогноза заболевания.

Исходя из выше изложенного, для прогноза последующей трансформации ОКС представляются приоритетными такие признаки как:

- выраженность элевации ST сегмента на ЭКГ;
- признаками повреждения миокарда на ЭКГ;
- показатель индекса массы тела;
- не применение фибринолитиков при ОКС с ST элевацией;
- концентрация ФНО- α в плазме крови больного;
- концентрация СРБ у больного.

Каждый вышеизложенный признак оценивался от 0 до 3 баллов, и результаты отражены в таблице 6.

Таблица 6

Анализ исхода острого коронарного синдрома

	Признаки	0	1	2	3
1.	Выраженность элевации ST сегмента на ЭКГ	нет	до 3 мм	4-6мм	более 6 мм
2.	Признаки повреждения миокарда на ЭКГ	нет	3	4	5
3.	Показатели ИМТ		30-35	35-40	более 40
4.	Не применение фибринолитиков при ОКС с ST элевацией			×	
5.	Концентрация ФНО- α (пг/мл)	до 30	30-75	75-95	более 95
6.	Концентрации СРБ (пг/мл)	2,5	2,5-8	8-14	более 14

- 0-4 баллов, ОКС вероятно трансформируется в нестабильную стенокардию.

- 5-10 баллов, ОКС вероятно трансформируется в инфаркт миокарда без зубца Q.

- 11 баллов и более, ОКС вероятно трансформируется в инфаркт миокарда с зубцом Q.

Как показали результаты оценочной шкалы, у больных I группы отмечались, значительно высокие баллы при сравнении с таковыми показателями - баллами больных II группы. В контрольной группе мы не использовали данную шкалу для оценки прогноза.

В первой группе больных суммарный показатель шкалы был от 7 до 14 баллов, средний показатель составлял $11,7 \pm 2,1$ баллов. Наивысшие показатели шкалы – в среднем 14 баллов были у больных, у которых наблюдалась высокая элевация ST сегмента во всей передней стенке, а также высокие показатели провоспалительных маркеров, в последующем у этих больных отмечалась трансформация ОКС в передний распространенный инфаркт миокарда с зубцом Q. У этих больных также чаще встречались нарушения ритма сердца виде различных желудочковых экстрасистол III-IV класса по Лауну, пароксизма мерцательной аритмии, пароксизмальной желудочковой тахикардии чаще—в первые сутки заболевания. У больных с трансформацией ОКС в инфаркт миокарда передней боковой стенки с зубцом Q, задне-боковой области и задней диафрагмальной стенки с зубцом Q левого желудочка суммарный балл был от 10 до 14 баллов, в среднем этот показатель составил $12,3 \pm 1,4$ балла. У больных инфарктом миокарда передней-перегородочной области левого желудочка с охватом верхушки с зубцом Q средний балл был $12,7 \pm 0,6$ балла. Самый низкий показатель – 7 балла имел место у больного I группы с трансформацией ОКС в нестабильную стенокардию.

Во второй группе больных суммарный показатель шкалы был в пределах от 4 до 9 балла, в среднем этот показатель составил $6,1 \pm 1,5$ балла.

Наивысший показатель – 9 баллов был у больного, у которого ОКС трансформировался в распространенный инфаркт миокарда по передней стенке без зубца Q. У больных трансформацией ОКС в нестабильную стенокардию средней суммарный балл составлял $4,5 \pm 1,7$ баллов. У больных, у которых ОКС трансформировался в инфаркт миокарда задне-диафрагмальной и задней-боковой стенки без зубца Q средний балл составлял 6.

Таким образом, развитие ОКС характеризуется высокой активностью текущего воспалительного процесса. В первую очередь это проявляется нарастанием уровня интегрального маркера воспаления – СРБ. Одновременно активизируются провоспалительный цитокин ФНО-а. Степень повышения уровня СРБ и ФНО-а, следовательно, и интенсивность воспалительного процесса сочетаются с повышенным риском коронарных осложнений. Результаты проведенного нами исследования показателей воспалительного процесса у больных с ОКС свидетельствует о важной роли основных маркеров воспаления для оценки интенсивности патологического процесса, и позволяет дифференцированно подходить к лечению.

Вывод к главе III.

Выявлены взаимосвязи между содержанием цитокинов в крови и клиническим течением острого коронарного синдрома. СРБ, ФНО- α , ИЛ-10 отражают степень активности патологических процессов и подтверждают участие воспаления в развитии острого коронарного синдрома. Показатель ФНО- α , СРБ, фибриногена в крови достоверно были выше у больных острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия), чем у больных стабильной стенокардией напряжения. Самые высокие концентрации ФНО- α , С-РП, фибриногена имели место у больных с ОКС с подъемом ST сегмента, что указывает на взаимосвязь между активностью этих показателей с распространённостью повреждения миокарда.

Содержание ФНО- α в крови у больных ишемической болезнью сердца коррелирует с концентрациями в плазме крови СРБ, фибриногена и ИЛ-10.

Высокие концентрации ФНО- α , С-РП и фибриногена в крови больных острым коронарным синдромом связаны наблюдались у больных с неблагоприятным прогнозом.

Выраженность дестабилизации в течении ишемической болезни сердца связано также со снижением концентрации или дефицитом противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в плазме, подавляющего активность макрофагов, стимуляцию поражения эндотелия модифицированными (окисленными) липопротеидами и высвобождение металлопротеиназ из макрофагов, а также приостанавливающего продукцию провоспалительных цитокинов.

Как видно из приведенных результатов, проведённых нами исследований изменения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, фибриногена коррелируют с тяжестью течения и исхода острого коронарного синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние 20 лет получены доказательства важной роли воспаления в возникновении и развитии ОКС и его клинических проявлений. Активация клеточных механизмов воспаления при ОКС происходит с участием разных факторов воспаления. Несмотря на определенные успехи в лечении заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз, в настоящее время они остаются самыми распространенными, а смертность, обусловленная острыми атеротромботическими событиями, самой высокой по сравнению с другими причинами смерти. Воспаление играет ведущую роль на всех этапах атеросклеротического процесса, вызывая появление начальных изменений, сопровождая прогрессирование и способствуя развитию осложнений. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о большом значении воспаления в развитии атеросклеротического процесса и о связи воспаления с разрывом атеросклеротической бляшки у больных острым коронарным синдромом. Среди различных провоспалительных цитокинов фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) обладает наиболее выраженным атерогенным действием и этому цитокину принадлежит ведущая роль в увеличении степени активности воспаления при атерогенезе. Степень повышения уровня ФНО- α в плазме крови у больных ИБС достоверно связана с клиническими проявлениями заболевания: у больных нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда уровень ФНО- α оказался выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Наиболее высоким оказался уровень ФНО- α у больных инфарктом миокарда с зубцом Q. ФНО- α является фактором нестабильности атеросклеротической бляшки и может служить маркером острого коронарного синдрома.

Цитокин ИЛ-10 продуцируется активированными лимфоцитами, макрофагами и тканевыми базофилами [46]. При резком уменьшении концентрации ИЛ-10 в крови наблюдается выраженная дестабилизация течения ишемической болезни сердца, так как интерлейкин – 10 подавляет

активность макрофагов, стимуляцию эндотелия модифицированными (окисленными) липопротеидами и высвобождение металлопротеиназ из макрофагов, а также приостанавливает продукцию провоспалительных цитокинов, презентацию антигенов и специфическую антиген обусловленную Т-клеточную пролиферацию. Он является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов. ИЛ-10 стимулирует синтез моноцитами тканевого ингибитора металлопротеиназы-1. Противовоспалительные механизмы этого цитокина обусловлены подавлением транскрипции провоспалительного ядерного фактора κB , что приводит к угнетению синтеза цитокинов, уменьшению деградации матриксных металлопротеиназ, снижению экспрессии тканевого фактора [67]. Дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации ИБС. В исследовании «CAPTURE» у пациентов с повышенным уровнем ИЛ-10 отмечался сниженный риск смерти или повторного ИМ [36].

Изменения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов коррелировали с тяжестью течения ИБС [67].

СРБ является высокочувствительным, но неспецифичным маркером воспаления и повреждения. Любое повреждение тканей, как вызванное травмой, так и связанное с воспалением, приводит к повышению уровня СРБ в плазме крови.

Установлено, что СРБ является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний (Насонов Е.Л., 2002; Rosen V.D. et.al., 2007).

Данные литературы и результаты собственных исследований указывают на несомненную связь между повышением уровня СРБ и прогрессированием ИБС, тем более что СРБ обнаружен в атеросклеротической бляшке в аорте, интима коронарных артерий и в сердечной мышце при ОИМ. Известен провоспалительный эффект СРБ, связанный с индукцией экспрессии молекул адгезии: ICAM-1, VCAM-1 и E-

селектина на мембране эндотелиальных клеток (in vitro). Полагают, что СРБ может участвовать в образовании «пенистых» клеток за счет усиления захвата ЛПНП макрофагами [9, 52, 57].

При сравнении концентраций СРБ у больных с различным течением ОКС наиболее высокие показатели наблюдались при инфаркте миокарда с зубцом Q. Максимальные величины СРБ зарегистрированы при остром инфаркте миокарда с зубцом Q, их значения существенно превышали данным контрольной группы (в 7,4 раз), значимо отличались от данных больных с инфарктом миокарда без зубца Q (в 1,3 раз) и у больных с нестабильной стенокардией (в 2 раз).

В последние годы большое внимание уделяют определению уровня фибриногена в крови, который рассматривается как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку фибриногену принадлежит важная роль в системе свертывания крови, повышение его уровня при атеросклерозе принято рассматривать как один из патогенетических механизмов, обуславливающих повышенную свертываемость крови и нарушение регуляции тромбообразования, которое в свою очередь приводит к развитию инфаркта миокарда. Однако полученные в последнее время данные о полифункциональности фибриногена позволили исследователям сделать предположение, что взаимосвязь между его уровнем и развитием сердечно-сосудистых заболеваний при атеросклерозе имеет более глубокий и сложный характер, тем более что при этом заболевании концентрация фибриногена в крови значительно выше, чем при других формах повышенной свертываемости крови.

Концентрация фибриногена в плазме крови является показателем тяжести сердечно-сосудистого заболевания и его возможного исхода .

При инфаркте миокарда размер очага некроза в миокарде коррелирует с уровнем фибриногена в плазме крови.

Согласно теории G. Hansson [34], существует определенный баланс между процессами воспаления и заживления, между про- и

противовоспалительными цитокинами, который определяет степень активности атеросклеротической бляшки и может существенно влиять на течение ИБС. При стабильной стенокардии имеет место некоторая компенсация регуляторных механизмов, поддерживающих равновесие между про- и противовоспалительными цитокинами, поскольку компенсаторное повышение уровня ИЛ-10 оказывает протективное действие и способно регулировать активность атеросклеротической бляшки, предотвращая индукцию экспрессии провоспалительных цитокинов и, следовательно, замедляя прогрессирование ИБС. В то же время дисбаланс в системе регуляторной цитокиновой сети отчетливо прослеживается при НС и ОИМ.

Таким образом дестабилизация течения ИБС характеризуется ингибированием активности противовоспалительных цитокинов на фоне гиперэкспрессии ФНО- α , повышенного синтеза СРБ. Выраженность иммуновоспалительных реакций ассоциируется с тяжестью течения ОКС. При НС отмечен существенный подъем уровня ФНО- α на фоне снижения содержания противовоспалительных цитокинов. Максимальные уровни провоспалительных цитокинов и низкие концентрации ИЛ-10 выявлены при ОИМ. Таким образом, важная роль в прогрессировании ИБС и формировании ОКС принадлежит активации иммуновоспалительных реакций.

ВЫВОДЫ

1. Повышенный уровень ФНО- α и СРБ и снижение концентрации ИЛ-10 в плазме крови у больных ОКС является маркером наличия воспалительных реакций сосудистой стенки, пораженного атеросклерозом.

2. Уровень ФНО- α , СРБ, фибриногена в крови достоверно выше и ИЛ-10 достоверно ниже у больных острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия), чем у больных со стабильной стенокардией напряжения.

3. Содержание ФНО- α в крови у больных ишемической болезнью сердца коррелирует с концентрациями в плазме крови СРБ, фибриногена. Более высокие показатели ФНО- α , СРБ, фибриногена и низкие уровни ИЛ-10 является неблагоприятным прогнозом при трансформации ОКС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исходно повышенные уровни ФНО- α , СРБ в плазме крови дают возможность выделить группы больных ИБС с высоким риском острых тромботических осложнений атеросклероза.

2. Определение концентраций про- и противовоспалительных цитокинов у больных с ОКС может быть использовано в качестве дополнительного диагностического критерия и показателя оценки исхода.

3. Наличие достоверной прямой корреляции уровней ФНО- α с плазменными концентрациями СРБ и фибриногена свидетельствует о связи систем воспаления и тромбообразования при инициации начальных атеросклеротических изменений сосудистой стенки, их прогрессировании и развитии осложнений атеросклероза. Имеется обратная корреляционная связь между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Статья. «Роль ФНО- α в развитии острого коронарного синдрома». Салихов Б.Р., Гаффарова Ф.К., Турсунбаев Р.К., Турсункулова Р.Т. Терапевтический вестник Узбекистана. №1,2013. Стр-101-103.
2. Тезис. «Исследование диагностического значения ФНО- α при остром коронарном синдроме», Магистратура резидентлари ва клиник ординаторларнинг ва X- илмий амалий анжумани. Тезислар тўплами. Тошкент-2012. С-139.
3. Тезис. «Диагностическое значение ФНО- α и ИЛ-10 при остром коронарном синдроме». Ёш олимлар илмий-амалий анжумани, «Илмий кашфиётлар йўлида». Тезислар тўплами. Тошкент-2013. С-145.

Основная литература.

1. Доклад Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на международном симпозиуме «Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок».
2. Дегтярёва О. В. / Маркёры иммунного воспаления и сывороточный неоптерин у больных с острым коронарным синдромом / Укр. терапевт. журн. – 2007. - № 3. - С. 25-27.
3. Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Карамова И.М., Закирова А.Н., Оганов Р.Г.// Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца // Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа//Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007;№2 16-19.
4. Кевра М.К. Фактор некроза опухолей: изучение роли в организме. Минский медицинский институт. Медицинские новости. – 1995. – №8. – С. 3-22
5. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии. Под редакцией члена-корреспондента АМН Украины, Киев. МОРИОН 2008. 552-635
6. Копица Н.П., Литвин Е.И. // Интерлейкин-10 и С-реактивный протеин как прогностические маркеры повторных сосудистых событий после перенесенного острого коронарного синдрома// Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков, Украина, 2009.
7. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П. и др. // Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Сообщение 1. Биохимические и иммунологические аспекты / Кардиологический вестник. – 2007.– Том 02, – № 2

8. Моисеев В., Павликова Е., Мерай И. // Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений / Врач. - 2003. - № 3. - С. 3-7.
9. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. Тер арх 2002;(5): 80-5.
10. Никитин Ю.П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза // Бюл. СО РАМН. 2006. (2). 6–14.
11. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Салахова Г.М., Плотникова М.Р. // Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме// Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва // Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007;№5 15-19

Дополнительная литература.

12. Палеев Ф. Н., Абудеева И. С., Москалец О. В. и др. // Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Кардиология. – 2009. - № 9. - С. 59-65.
13. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Пономарева Г.В.и др. //Диагностическое и прогностическое значение маркера системного воспаления С-реактивного протеина у больных с острыми коронарными синдромами / Укр. Бан. Сеть. – 2001.
14. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. Москва. БИНОМ 2007. 438-472.
15. Фуштей И.М., Подсевахина С.Л., Ткаченко О.В., Аашкуа З.В. // Динамика про- и противовоспалительных цитокинов у больных с острым инфарктом миокарда// Запорожская медицинская академия последипломного образования// Медицина неотложных состояний №6(13), 2007

16. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М. В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России. Аналитический обзор данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме // Рос.кардиол. журн. 2005. (1). 5–15
17. Antman E.M., Fox K.M. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: proposed revisions. International Cardiology Forum // Am. Heart J. 2000; Mar; 139 (3): 461-75.
18. Balliensen L. et al. Tromb. Haemost., 1983, 54: 475-479.
19. Baxter W. P et al. Cardiovascular Res. 1988, 22: 300-302.
20. Becker R.C., Cannon C.P., Bovill E.G., et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Am J Cardiol 1996;78:142-147.
21. Biasucci L.M., Liuzzo G., Angiolillo D.S. et al. Inflammation and acute coronary syndromes// Herz. 2000; Mar; 25(2): 108-12.
22. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina // Circulation. 1997; Sep 16; 96(6): 2099-101.
23. Celik S., E. Baykan, C. Erdol [et al.] // C-reactive protein as a risk factor for left ventricular thrombus in patients with acute myocardial infarction / Clin. Cardiology. – 2001. – Vol. 24. – P. 615–619.
24. De Beer F.C., Hind C.R.K., Fox K.M. et. al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction // Br. Heart J. 1982; 47: p.239-243.
25. Di Mimino G. et M. Mancini Arteriosclerosis, 1990, 10: 1-7.
26. Donald D., Heistad M.D. Unstable coronary artery plaques // N. Engl. J. Med. 2003. 24. (11). 2285–2288
27. Drovak H. F. et al. Cancer Metastasis Rev., 1983, 2: 41-53.
28. Ernst E. J. Int. Med., 1990, 227: 363-372.
29. Ernst E. et al. Stroke, 1988, 19: 634-636.
30. Fruchart J.-C. Pathophysiology of stages of development of atherosclerosis // Handbook of Dyslipidemia and Atherosclerosis. Lille, 2003. 1–65.

31. Funayama H., Ishikawa S.-E., Kubo N. et al. Increases in interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 in the infarct-related coronary artery of acute myocardial infarction // *Circ. J.* 2004. 68. 451–454.
32. Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodelling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly // *Circ. Res.* 2002. 90. 251–262.
33. Halvorsen B., Waehre T., Scholz H. et al. // Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanism / *J. Lipid Res.* – 2005. – Vol. 46, № 2. - P. 211-219.
34. Hansson G.K. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:301-11
35. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D., et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-466.
36. Heeschen C., Hamm C.W., Bruemmer J. et al. // Predictive value of CRP and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. / *JACC.* – 2000. – № 35. –P. 1535–1542.
37. <http://humbio.ru/humbio/physiology/> Фибриноген
38. Hudson M.P., Christenson R.H., Newby L.K. Cardiac markers: point of care testing // *Clin. Chim. Acta* 1999; Jun; 30;284(2):223-37.
39. Jennifer McDowall/Interpro: Protein Of The Month: Fibrinogen. November 2006
40. Kolodziej F.D., Herman K.G., Burke A.P. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma // *N. Engl. J. Med.* 2003. 349. 2316–2325.
41. Kushner I. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? /I. Kushner, A.R. Sehgal // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162, № 8. – P. 867–869.
42. Libby P. Inflammation and atherosclerosis // *Circulation.* 2002. 105. 1135–1147.

43. Liuzzo G., Biasucci L.M. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina // *N. Engl. J. Med.* 1994; Aug. 18;331(7):417-24.
44. Loftus I.M. Increased matrix MMP-9 activity in unstable carotid plaques: a potential role in acute plaque disruption // *Stroke.* 2000. 31. 40–47.
45. Mach F., Lovis C., Gaspoz J.M., et al. C-reactive protein as a marker for acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1997;18:1897-1902.
46. Mälarstig A. «Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome» / a. mälärstig, p. eriksson, a. hamsten [et al.] // *heart.* – 2008.– vol.94. – p.724–729.
47. Meldrum D. R. Tumor necrosis factor in the heart // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1998. Vol. 274. P. R557–R595.
48. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502–13.
49. Morrow D.A., Rifai N., Antman E.M. et al. C-reactive protein is a predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-1465.
50. Oltrona L., Ardissino D., Merlini P.A., et al. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997;80:1002-1006.
51. Pearson T.A., Mensah G.A., Wayne A.R. 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. Vol.107. – P.499-511.
52. Peter K., Nawroth P., Conradt C. et al. Circulating vascular adhesionmolecule1 correlated with the extent of human atherosclerosis in contrastto circulating

- intercellular adhesion molecule-1, E-selectin and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:505-12.
53. Puddu G.M., Cravero E., Arnone G. et al. Molecular aspects of atherogenesis: new insights and unsolved questions // *J. Biomed. Sci.* 2005. 18. (8). 373–388.
54. Richardson S. G. N. et al. *Br. Haematol.*, 1979, 42: 469-480.
55. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. – *Circulation.* – 2003. – Vol.107. – P.363-369.
56. Ridker P.M., Buring J.E. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women // *Am. Heart Association Inc.* 1998; p: 731-733.
57. Ridker P.M., Cushman M. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 973-979.
58. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease// *Circulation* 1998; 97: 425-428.
59. Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction // *Circulation.* 1998; 97: 2007-2011.
60. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. – *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol.342. – P.836-843.
61. Ridker P.M. et C. H. Hennekens *Circulation*, 1991, 83: 836-844.
62. Shah P.K. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. 41. 15–22.
63. Siwik D. A., Chang D. L.-F., Colluci W. S. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro // *Circulat. Res.* 2000. Vol. 86. P. 1259.

64. Smith S.J., Bos G., Essvild R. Acute - phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction, a quantitative relationship // Clin. Chem. Acta. -1977. -Vol.81. -p.75-85.
65. Sun M. S. M., Dawood W. H., Wen M. et al. Extensive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction // Circulation. 2004. Vol. 110. P. 3221–3228.
66. Syrianen J. et al. Br. Med. J., 1988, 296: 1156-1160.
67. Szodoray P. «th1/th2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines-immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease» / p. szodoray, o. timar, k. veres [et al.] // scand j immunol. – 2006. – № 64 (3). – p. 336–344.
68. Tedgui, A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // Physiol. Rev. – 2006. - Vol. 86. - P. 515-581.
69. Tziakas D., Cbalakias G., Hatzinikolaou H. et al. // Antiinflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines / Internat. J. Cardiol. – 2003. - Vol. 92. - P. 169-175
70. Waksman R. Handbook of the vulnerable plaque. London, 2004. 1–48.
71. Woods A., Brull D. J., Humphries S. E. et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // Eur. Heart J. 2000. Vol. 21. P. 1574–1583.