

БІОХІМІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

М.П. Копиця, О.І. Литвин, Л.Л. Петеньова

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків

Ключові слова: гострий коронарний синдром, серцева недостатність, С-реактивний протеїн, інтерлейкін-6, кінцеві діастолічний розмір та об'єм лівого шлуночка, фракція викиду, тест із 6-хвилинною ходьбою, тропонін І.

Внесок гострого коронарного синдрому (ГКС), до якого належать інфаркт міокарда із зубцем Q та без нього (Q-ІМ і не-Q-ІМ) й нестабільна стенокардія (НС), у захворюваність та смертність від серцево-судинних причин доведено в багатьох клінічних дослідженнях. За даними Європейського реєстру Euro Heart Survey I [1], до якого увійшли 103 клініки із 25 країн Європи з 2000 до 2001 р., показник смертності та розвитку нефатального ІМ після перенесеного ГКС становив 13% на рік.

За результатами іншого дослідження — Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes II (ACS-II) [9], що включало 6385 пацієнтів 2004 року зі 190 клінік 32 країн, встановлено, що причиною розвитку ГКС є особливості структури, пов'язаної з виникненням інфаркту атеросклеротичної бляшки, а не вираженість стенозу інфарктзалежної коронарної артерії. Загальновизнаною стає точка зору, що найбільш реальним фактором розвитку гострих клінічних виявів атеросклерозу є запалення, а дестабілізація бляшки визначається високою активністю наявного в ній хронічного запального процесу [5]. При цьому інтерлейкін-6 (ІЛ-6), за даними Peter A. Kavsak et al., визнається маркером локального запалення в атеросклеротичній бляшці, а С-реактивний протеїн (С-РП) — системного [6]. Дослідження К.М. Амосової та інших авторів [1] продемонстрували, що такий маркер запалення, як ІЛ-6, належить до незалежних предикторів довготривалого ризику смерті або розвитку серцевої недостатності (СН) та може доповнювати добре відомі маркери, зокрема мозковий натрійуретичний пептид, для прогнозування розвитку СН або смерті серед хворих із ГКС. Таким чином, обидва маркери — С-РП та ІЛ-6 — є добре відомими прогностичними чинниками для пацієнтів із ГКС, але вони несуть різну інформацію щодо локалізації та поширення запального процесу.

Мета роботи — визначити морфологічні та біохімічні наслідки ГКС шляхом вивчення динаміки маркерів міокардального ушкодження (тропонін І), запалення (С-РП, ІЛ-6) та ультразвукових показників у хворих із ГКС протягом 6 міс спостереження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 206 хворих із ГКС віком від 36 до 92 років, середній вік — $(62,6 \pm 12,56)$ року. Серед цих пацієнтів було 128 чоловіків (62,1%) і 78 жінок (37,9%). Q-ІМ визначався у 128 осіб (62,1%), не-Q-ІМ — у 52 хворих (25,2%), НС — у 26 (12,7%).

Порушення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) — фракція викиду (ФВ) $< 40\%$ — на момент залучення в дослідження виявлено у 43 (21%) хворих.

Клінічний перебіг аналізували з точки зору наявності СН. Під час госпіталізації вияви гострої СН (за класифікацією Killip) I стадії виявили у 136 пацієнтів (66%), II — у 45 (22%), III — у 14 (7%), IV стадії — в 11 (5%). Для визначення функціонального класу (ФК) хронічної СН користувалися класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Через 4 тиж після перенесеного ІМ СН ФК I встановлено в 36 випадках (16%), ФК II — у 87 (41%), ФК III — у 77 (36%) і ФК IV — в 15 (7%). Через 6 міс після ІМ СН ФК I констатовано у 36 хворих (17%), ФК II — у 97(47%), ФК III — у 52 (25%) і ФК IV — у 21 (11%).

Летальність із серцево-судинних причин протягом 6 міс спостереження становила 4, 73%.

До контрольної групи увійшли 20 умовно здорових осіб (17 чоловіків і 3 жінки), середній вік яких становив $(49,9 \pm 6,4)$ року, без ознак ураження серця і порушень ритму за даними опитування, фізикального обстеження, клінічних і біохімічних лабораторних даних, реєстрації ЕКГ, ЕхоКС.

У дослідженні використовували такі препарати: ацетилсаліцилову кислоту — 100 мг/добу, клопидогрель — 75 мг/добу, карведілол — 25—50 мг/добу або метопролол — 50—100 мг/добу, периндоприл — 5—10 мг/добу, симвастатин — 20 мг/добу.

У дослідження не включали пацієнтів із супутніми гострими запальними, інфекційними, онкологічними, імунокомплексними захворюваннями і хронічними хворобами в стадії загострення.

Після виписки контроль за станом пацієнтів і коригування терапії здійснювали по телефону. Повторне обстеження проводили через 28 днів після виникнення ГКС, друге — через 6 міс.

Таблиця 1. Динаміка біохімічних, морфологічних та функціональних показників у хворих із ГКС

Показник	28-ма доба ГКС	6 міс після ГКС	Контроль
КДО ЛЖ, см ²	147,8 ± 28,8	114,3 ± 22,8	135 ± 3,4
КСО, см ²	80,8 ± 27,2	62,7 ± 10,5	52 ± 2,1
ФВ, %	41,2 ± 4,1	44 ± 2,0	66,4 ± 1,8
Тест із 6-хвилинною ходьбою, м	350,11 ± 174,6	280,0 ± 183,5	> 550
С-РП, мг/мл	40,1 ± 32,3	4,4 ± 1,7	0,1—8,2
ІЛ-6, пг/мл	16,8 ± 14,1	6,9 ± 2,0	< 10

Таблиця 2. Залежність рівнів С-РП та ІЛ-6 від результатів тесту із 6-хвилинною ходьбою (Т) у хворих із ГКС

Т, м	Показник	28-ма доба ГКС	6 міс після ГКС
350,11 ± 174,6	С-РП, мг/мл	9,4 ± 2,4	4,3 ± 2,3
	ІЛ-6, пг/мл	9,7 ± 3,0	5,1 ± 1,9
280,0 ± 183,5	С-РП, мг/мл	40,3 ± 2,3*	4,8 ± 2,8
	ІЛ-6, пг/мл	17,2 ± 15,3*	7,3 ± 3,1

Примітка. * Різниця достовірна порівняно з показниками у разі Т = (350,11 ± 174,6) м.

Усім хворим проводили клінічне обстеження та ультразвукове дослідження серця з визначенням найбільш значущих показників: кінцевого діастолічного діаметра (КДД), кінцевого діастолічного об'єму (КДО), фракції викиду (ФВ) та тесту із 6-хвилинною ходьбою.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Сироваткові концентрації тропоніну I визначали під час госпіталізації хворих за допомогою системи «Diagnostic automation» (США). Рівень ІЛ-6 встановлювали за допомогою реактива «Вектор Бест» (Санкт-Петербург), С-РП — «Diamed», DAI на 28-му добу та через 6 міс після виникнення ГКС.

Статистичну обробку даних проведено на персональному комп'ютері методами варіаційної статистики з використанням пакетів програм Microsoft Excel та Statistica. Отримані дані представлено в табл. 1. З огляду на важливість запальних реакцій, що виникають під час ГКС, було досліджено динаміку С-РП, що є загальним запальним маркером на системному рівні, та ІЛ-6, маркера локального посилення запального процесу в атеросклеротичній бляшці. Виявлено вірогідне підвищення цих показників під час госпіталізації хворих, на 28-му добу захворювання та нормалізацію їх через 6 міс після перенесеного ГКС. Відомо, що патологічні процеси при ГКС призводять до зниження скоротливої здатності міокарда та розвитку СН (табл. 1).

Таблиця 3. Залежність рівня тропоніну I від наявності зубця Q, нг/мл

Усі хворі із ГКС	Q-ІМ	Не-Q-ІМ	Контроль
38,5 ± 16,6	46,8 ± 18,7	1,56 ± 0,7	0,014 ± 0,003

Виявлено збільшення об'ємів ЛШ, систолічного та діастолічного, та зменшення ФВ порівняно з контролем на 28-му добу захворювання. Через 6 міс після перенесеного ГКС спостерігалось невірогідне збільшення ФВ та зменшення систолічного та діастолічного розмірів ЛШ. Також простежувалась тенденція до зменшення результатів тесту із 6-хвилинною ходьбою через 6 міс після перенесеного ГКС порівняно з 28-ю добою захворювання, але різниця у даних не була вірогідною.

Для вивчення взаємозв'язку процесів запалення та розвитку СН проаналізовано залежність результатів тесту із 6-хвилинною ходьбою від рівня запальних маркерів, проаналізовано динаміку біохімічних та функціональних показників при ГКС (табл. 2.).

Встановлено вірогідне ($P < 0,05$) перевищення рівня С-РП у хворих на 28-му добу ГКС з результатом тесту 6-хвилинної ходьби 350 м над таким у пацієнтів з результатом тесту 280 м. Через 6 міс цей показник зменшувався та втрачав відмінності залежно від результату тесту із 6-хвилинною ходьбою. Різниця інших показників не була вірогідною. Таким чином, можна припустити зв'язок підвищеного маркера системної запальної активності С-РП на 28-му добу ГКС з розвитком СН у хворих, що перенесли ГКС протягом 6 міс після виникнення захворювання.

Найтяжчим результатом ГКС може бути формування зони некрозу міокарда, що виявляється на ЕКГ ознаками ІМ із зубцем Q та без нього, маркером чого є підвищення тропоніну I [4]. Результати дослідження рівня тропоніну I у пацієнтів представлено в табл. 3.

Виявлено вірогідну ($P < 0,05$) відмінність рівня підвищення тропоніну I у хворих на Q-ІМ від такою у пацієнтів з не-Q-ІМ.

Простежувався значущий зворотний кореляційний зв'язок між рівнями С-РП, ІЛ-6, виміряних на 28-му добу захворювання та через 6 міс після виникнення ГКС, та ФВ ЛШ (табл. 4).

Ці дані свідчать про залежність морфологічних змін ЛШ, які відповідають за розвиток СН після перенесеного ГКС, від рівня запальних процесів як на системному, так і на локальному рівнях.

Таблиця 4. Кореляційний зв'язок ФВ з рівнями С-РП та ІЛ-6

С-РП		ІЛ-6	
28-ма доба ГКС	Через 6 міс після ГКС	28-ма доба ГКС	Через 6 міс після ГКС
-0,94	-0,9	-0,87	-0,91

На підвищення С-РП до 30 пг/мл та ІЛ-6 до 50 пг/мл у хворих із ГКС вказано в дослідженні Willibald Maier et al. [10].

У нашому дослідженні спостерігається зменшення фізичних можливостей пацієнтів у вигляді погіршення результатів тесту із 6-хвилинною ходьбою, за що є відповідальними некротичне ураження міокарда та збільшення розмірів ЛШ і послаблення ФВ. Це можна розцінити як додатковий доказ погіршення фізичних можливостей пацієнтів внаслідок перенесеного ГКС.

За даними В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай [3], у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом у разі структурних змін апарату мітрального клапана спостерігається збільшення ЛШ. Ми також виявили збільшення морфологічних показників ЛШ у досліджуваних хворих на 28-му добу захворювання порівняно з нормою. Але під впливом подовженої протягом 6 міс терапії у хворих, що перенесли ГКС, спостерігається поступове відновлення скоротливої функції міокарда, що виявляється тенденцією до збільшення ФВ та зменшення діастолічного та систолічного розмірів ЛШ.

Порівнюючи різні неспецифічні показники запалення і некрозу, О.Т. Богова [2] зазначає, що збільшення концентрацій С-РП і ІЛ-6 у сироватці хворих з інфарктом міокарда зустрічається частіше, ніж лейкоцитоз, прискорення ШОЕ, підвищення температури тіла, і пропонує їх використовувати як маркер інфаркту міокарда. Простежується кореляція С-РП при інфаркті міокарда з рівнем маркера міокардіального некрозу міоглобіну. Під час великого і ретельно спланованого дослідження за участю практично здорових чоловіків виявлено, що початковий рівень активності запалення, який оцінювали шляхом визначення концентрації С-РБ у плазмі, слугував незалежним предиктором ризику розвитку першого інфаркту міокарда та ішемічного інсульту. Також було з'ясовано, що С-РП та ІЛ-6 можуть бути маркерами довгострокового прогнозу як у практично здорових осіб, так і в пацієнтів з ІХС. В інших дослідженнях підвищення рівня С-РП асоціювалося з тяжкими випадками госпітального і довгострокового прогнозу. За даними Р.М. Ridker [7], максимальний рівень С-РП був істотно вищим у хворих із ГКС, в яких надалі розвинулися недостатність ЛШ і розрив міокарда, ніж у пацієнтів без цих ускладнень. Крім того, з'ясувалося, що збільшення концентрації С-РП є незалежним чинником ризику аневризми ЛШ, СН і кардіальної смерті протягом 1-го року після перенесеного ІМ. Є дані про сприяливіший прогноз протягом 6 міс після перенесеного ІМ у хворих з початково низьким рівнем С-РП. Як маркер запалення С-РП є унікальним серед інших білків плазми, тому що його рівні не залежать від показника гормонів [2].

ВИСНОВКИ

Розвиток ГКС супроводжується тимчасовим посиленням запальних процесів, що виявляється вірогідним збільшенням рівнів С-РП та ІЛ-6 на 28-му добу ГКС та нормалізацією через 6 міс після виникнення ГКС.

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнями С-РП та ІЛ-6 та ФВ, що підкреслює роль запалення у виникненні та розвитку СН після перенесеного ГКС, та дає підстави використовувати підвищені рівні С-РП та ІЛ-6 як додаткові маркери в прогнозуванні цього патологічного стану.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Амосова К.М., Андрусев Є.В. Зміни функціонального стану серцево-судинної системи під впливом лікування різними блокаторами β -адренорецепторів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, ускладненою серцевою недостатністю // Укр. мед. часопис.— 2001.— № 1 (21).— І/ІІ.
- Богова О.Т., Чукаєва І.І. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз // Рос. кардиол. журн.— № 4.— 2003.— <http://medi.ru/doc/6630421.htm>.
- Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Поленова Н.С. Оценка структурно-функциональных показателей левых отделов сердца у больных с постинфарктным кардиосклерозом и изменениями аппарата митрального клапана // http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2006/5/kovalenko.htm.
- Сапрыгин Д.Б. Современная диагностика и оценка острого коронарного синдрома: значение определения тропонинов // Лечащий врач.— 2005.— № 4.
- Maier W., Altwegg L.A., Corti R. et al. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction. Locally increased of interleukin-6 and serum amy-

loid A but decreased C-reactive protein // *Circulation*.— 2005.— Vol. 111, N 11.— P. 1355—1361.

6. Peter A. Kavsak, A, Dennis T.K., Alice M. Newman et al. Risk stratification for heart failure and death in an acute coronary syndrome population using inflammatory cytokines and N-terminal pro-brain natriuretic peptide // *Clin. Chem*.— 2007.— Vol. 53.— P. 2112—2118.

7. Ridker P.M. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity // *Nutr. Rev*.— 2007.— 65.— P. 253—259.

8. Shumakov V.A. Acute coronary syndrome: the features of the resuming treatment // http://rql.net.ua/cardio_j/2007/5/shumakov.htm

9. Stenestrand U., Wallentin L. Early revascularization and 1-year survival in 14-days survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study // *Lancet*.— 2002.— Vol. 359.— P. 1805—1811.

10. Willibald Maier, Lukas A. Altwegg, Roberto Corti et al. Locally increased interleukin-6 and serum amyloid a but decreased C-reactive protein // *Circulation*.— 2005.— 111.— P. 1355—1361.

БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА**М.П. Копица, Е.И. Литвин, Л.Л. Петенева**

Многочисленные современные исследования показывают, что развитие острого коронарного синдрома сопровождается как значимыми биохимическими изменениями на уровне всего организма — увеличением уровня воспалительных маркеров (С-реактивного белка и интерлейкина-6), так и морфологическими изменениями структуры сердца — увеличением размеров левого желудочка и уменьшением фракции выброса, что приводит в конечном итоге к развитию сердечной недостаточности у данных пациентов. Целью исследования было изучение взаимосвязи между данными показателями в течение 6 месяцев наблюдения. Установлена обратная корреляционная связь между уровнями С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фракцией выброса, что подчеркивает роль воспалительных процессов в возникновении сердечной недостаточности после перенесенного острого коронарного синдрома.

BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL CONSEQUENCES OF THE ACUTE CORONARY SYNDROME**M.P. Kopitsa, O.I. Litvin, L.L. Peteneva**

Many recent trials showed that progression of the acute coronary syndrome is accompanied with both significant biochemical alterations on a whole organism level, i.e. with increase of inflammation markers levels (C-reactive protein, interleukin-6), and morphological changes of cardiac structure — increase of left ventricular sizes and decrease of ejection fraction, resulting in the development of heart failure. The study was aimed on the investigation of relationship between these indices during 6 months of follow-up. The correlation has been established between C-reactive protein, interleukin-6 and ejection fraction that outlines the role of inflammatory processes in the heart failure progression after previous acute coronary syndrome.