

Роль воспаления, нарушения липидного спектра и гемостаза у больных крупноочаговым инфарктом миокарда в остром периоде и у пациентов до и после аортокоронарного шунтирования
УО БГМУ 3-я кафедра внутренних болезней

Определение прогноза после инфаркта миокарда (ИМ) и аортокоронарного шунтирования (АКШ), по-прежнему, остается одной из наиболее актуальных проблем кардиологии и кардиохирургии. Предрасположенность или устойчивость индивида к прогрессированию и развитию осложнений в постинфарктном и постоперационном периодах определяется факторами риска, большинство из которых являются лабораторными показателями, отражающими влияние внутренней и внешней среды на прогрессирование заболевания и/или возникновение осложнений. Отдаленный прогноз для данной категории больных определяется характером течения болезни в первые часы и дни, поэтому важно прогнозировать дальнейшее течение и вероятность развития тех или иных осложнений начиная с острого периода ИМ и с предоперационного периода у пациентов которым будет проведено АКШ.

К этим лабораторным показателям относятся параметры уровня липидов, гемостаза и воспаления. Выбор определения именно этих лабораторных показателей обусловлен тем, что в настоящее время установлена функциональная роль воспаления в возникновении и прогрессировании атеросклероза и тесной взаимосвязи процессов атеро- и тромбогенеза в патогенезе ИМ и нарастающей со временем окклюзии шунтов и коронарных артерий у пациентов после АКШ. Исходя из этого, активно изучается роль воспаления в возникновении и прогрессировании атеросклероза, и последующего тромбообразования, а также объясняет возросший интерес к гемостазиологии в кардиологической и кардиохирургической науках и практике. Вышеизложенное определило выбор цели настоящего исследования. Цель работы: Изучить гемостазиологические, воспалительные и атеросклеротические аспекты у больных крупноочаговым ИМ в остром периоде и у пациентов до и после аортокоронарного шунтирования, а также оценить риск возникновения осложнений и определить прогноз у данной категории больных.

Методы исследования включают следующие тесты: определение содержания С-реактивного белка, при помощи высокочувствительного метода; фактора Виллебранда; коагулограмму; липидограмму с определением содержания апопротеинов В и апопротеинов А.

Проведение данных лабораторных методов исследования преследует многочисленные цели, которые включает в себя:

1. Оценить интенсивность эндогенного воспаления;
2. Оценить активность резорбции некротизированной ткани в ходе репарации кардиомиоцитов;
3. Определить прогноз заболевания, риск возникновения осложнений и рецидивов;
4. Оценить и индивидуализировать терапию в соответствии с изменениями лабораторных показателей.

Обоснование выбора методов исследования

С-реактивный белок (СРБ) – белок острой фазы, является показателем воспаления. Общеизвестно, что синтез СРБ происходит в гепатоцитах в ответ на действие первичных медиаторов – провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α .

При воспалении, практически любого генеза, содержание СРБ в сыворотке крови значительно увеличивается. Поэтому СРБ относят к неспецифическим показателям острой фазы. Обычно его концентрация в сыворотке крови повышается через 3-6 ч после начала воспалительной реакции или повреждения тканей, достигает максимума через 48 ч и удваивается примерно каждые 8 ч. Период полувыведения, составляющий 48 ч, притом, что время полужизни самого СРБ составляет 19 ч [4].

В последнее время показана прогностическая значимость СРБ в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними осложнений и смерти. Для этих целей применяется метод - "С-реактивный белок ультрачувствительный – hsСРБ", который способен определять даже небольшие концентрации данного белка в сыворотке крови.

Метод hsСРБ отличается от стандартного теста определения СРБ, тем, что он более чувствителен к низким концентрациям СРБ, то есть определяет субклинический уровень СРБ – от 0,5 мг/л.

Часто у больных острым инфарктом миокарда и у пациентов перенесших АКШ, причиной возникновения осложнений и рецидивов заболевания является атеросклероз (АС) при котором имеется множество бляшек с комплексной нестабильностью, а воспаление несколькими путями способствует разрыву уязвимых атеросклеротических бляшек и поверхностному эрозированию интимы, а оба эти процесса могут привести к коронарному тромбозу.

Установлено, что основу патогенеза АС составляет нарушение биологической функции внешнего питания (функции экзотрофии) и формирование дефицита в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот (ЭС поли-ЖК). При этом основная функция СРБ – роль вектора направленного переноса субстрата энергии в виде насыщенных жирных кислот (н-ЖК) + ненасыщенных жирных кислот (нена-ЖК) в форме триглицеридов (ТГ) в составе холестерина липопротеидов (ЛП) очень низкой плотности (ЛПОНП) и модифицированных (физиологически денатурированных) липопротеидов низкой плотности (м-ЛПНП) к клеткам рыхлой соединительной ткани (РСТ), которые непосредственно реализуют биологическую, жизненно важную функцию воспаления при АС [1].

При возникновении воспаления происходит синтез СРБ гепатоцитами под воздействием первичных медиаторов воспаления. Несмотря на центральную функцию гепатоцитов и существенное увеличение синтеза СРБ – вектора направленного переноса н-ЖК + нена-ЖК в форме ТГ в составе ЛПОНП, в очагах воспаления имеются клетки РСТ, для которых увеличение потока субстратов энергии при синтезе СРБ гепатоцитами все-таки недостаточно. Такие клетки в эпицентре воспаления, испытывает недостаток субстратов энергии, экспрессирует синтез и секрецию СРБ *in situ*. Это происходит в интима артерий при поражении ее по типу атеротромбоза в условиях вторичного атеросклероза.

Усиленный синтез СРБ подтверждают 10-кратное увеличение содержание мРНК для СРБ в эндотелии пораженной атеросклерозом артерии. Одновременно эти же клетки экспрессируют и выставляют на мембрану дополнительное количество связывающих рецепторов для патофизиологических комплексов ЛПОНП + СРБ и их кооперативного лиганда, которым является, по-видимому, СРБ-пентомер/апоВ-100. Так, видимо происходит дополнительное усиление активности клеток РСТ в участках наиболее выраженного воспаления [1]. Фосфолипаза А2 (ФЛА2) плазмы крови – сериновая гидролаза [2]. Фермент в крови гидролизует фосфотидилхолин в поверхностном слое апоВ-100 ЛП с формированием лизофосфотидилхолин (лизоФХ) [3]. Это изменяет физико-химические параметры монослоя на поверхности апоВ-100 ЛП. В крови обычно фермент находится в ассоциации с ЛПОНП и ЛПНП, что и предопределило место реализации его функциональной активности. В результате каталитического действия ФЛА2 происходит фиксация СРБ на поверхности ЛПОНП, при этом перекрываются (инактивируются) кооперативные лиганды апоЕ/В-100, то есть СРБ конкурентно соотносится с физиологическим вектором направленного переноса субстрата энергии – апоЕ и сам, становясь патофизиологическим лигандом, переадресует поток субстрата – н-ЖК + нена-ЖК в форме комплекс СРБ + ЛПОНП + ФЛА2 к клеткам РСТ, которые непосредственно реализуют функцию воспаления. После связывания с ЛПОНП СРБ активирует функцию систему комплемента по классическому пути. В дальнейшем ТГ в макрофаги интимы артерий, переносятся в составе комплекса СРБ + ЛПОНП + ФЛА2, который опсонизировали компоненты комплемента, и его поглощают оседлые макрофаги путем СРБ-пентомер/апоВ-100-рецепторного эндоцитоза. В интима формируются групповые сливающиеся и единичные желтого цвета суживающие просвет артерий мягкие “тубарозные” бляшки, в которых велико содержание ТГ. В этих бляшках при стрессе и активации адреналином гормонозависимой липаза может произойти быстрый гидролиз ТГ, и образование более многочисленных продуктов гидролиза “разорвут” бляшку изнутри. Что приводит к образованию тромба, и возникновению ишемии миокарда [1].

Также существенную роль в развитии АС играет перекисное окисление липидов, которое возникает под воздействием эндогенных патогенов. Эндогенные патогены – это макромолекулы белка, чаще внутриклеточные, которые *de facto* или по физико-химическим параметрам (конформация молекулы) не являются физиологическими компонентами сыворотки крови [5], в данном случае ими являются ЛП. При перекисном окислении липидов происходит активация оксидаз в плазматической мембране нейтрофилов, что запускает каскад метаболических реакций, именуемых респираторным взрывом (РВ). При РВ увеличивается продукция активных форм кислорода: супероксидного анион-радикала ($-O_2$), гидроксильного радикала (ОН-), перекиси водорода (H_2O_2), которые синтезируются нейтрофилами. При этом активны формы кислорода секретируются в кровь для физиологической денатурации (окисления) в крови эндогенных патогенов [6], которые превращаются в модифицированные ЛП (мЛП). Модифицированные ЛП, стимулируют выброс цитокинов клетками сосудистой стенки, что приводит к синтезу в гепатоцитах СРБ. СРБ опсонизирует в крови мЛП обеспечивая тем самым поглощение комплексов

функциональными фагоцитами (моноцитами и макрофагами) через специфические рецепторы, для которых лигандом является СРБ, и через скевенджер-рецепторы (рецепторы-мусорщики) для “биологического мусора”. Таким образом, происходит постепенное увеличение атеросклеротической бляшки, которая через определенный промежуток времени, под влиянием различных причин разорвется и образуется тромб.

При инфаркте миокарда уровень СРБ также возрастает, так как при данной форме патологии возникает асептическое воспаление под воздействием эндогенных патогенов, которыми являются в этом случае маркеры повреждения миокарда: аспартатаминотрансфераза, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, миоглобин и тропонин. При этом происходит синтез гепатоцитами СРБ, который способствует фагоцитозу эндогенных патогенов.

Уровень СРБ при ИМ коррелирует с размером участка некроза и вполне возможно с рестенозом и осложнениями в постинфарктный период [5].

Существуют исследования, которые показывают, что уровень СРБ после ИМ выше 12 мг/л связаны с повышенной летальностью в течение 2 – 3 месяцев.

Мониторинг СРБ свидетельствует о направлении динамики состояния пациентов [4].

При динамическом обследовании 220 больных с ИМ показано, что пиковый уровень СРБ был выше у тех пациентов, у которых в дальнейшем развились недостаточность левого желудочка и разрыв миокарда, чем у пациентов без этих осложнений. Повышение СРБ более 20 мг/л – независимый фактор аневризмы левого желудочка, сердечной недостаточности и кардиальной смерти в течение первого года после перенесенного ИМ [9].

Также известно, что базальный уровень СРБ соотносится с риском рестеноза у больных ангиопластикой коронарных артерий, сердечно-сосудистым риском после операции коронарного шунтирования [4]. В табл. 1 представлены данные о риске развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от базального уровня СРБ [7, 8].

Таблица 1. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС (инсульт, ИМ) в зависимости от базального уровня СРБ.

Концентрация СРБ, мг/л	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений
Менее 1	Минимальный
1,1 – 1,9	Низкий
2,0 – 2,9	Умеренный
Более 3	Высокий

Атеросклероз и атеротромбоз являются ведущими патологическими процессами, лежащими в основе развития ИМ, его осложнений, рецидивов и смерти, а также окклюзии шунтов после АКШ. Следовательно, очень важно в первые часы и дни после ИМ, а также до и после АКШ следить за показателями гемостаза и липидов.

Наибольший интерес для исследования в рамках поставленной цели работы, является изучение фактора Виллебранда и фибриногена. Так как фибриноген – это белок острой фазы воспаления и предшественник фибрина в каскаде свертывания крови. Он не только играет важную роль в гемокоагуляции, но также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, агрегацию тромбоцитов, увеличение вязкости крови, может обладать митогенными свойствами [8]. Более того фибриноген связывается с липопротеинами и может усиливать накопление внеклеточных липидов в фиброзных бляшках.

Гиперфибриногенемия может также быть признаком воспаления, связанного с АС [9]. Фактор Виллебранда (vWF) – сложный мультимерный адгезивный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Важнейшая функция фактора в то, что он участвует в опосредовании адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам, в первую очередь к коллагену и последующей агрегации тромбоцитов (участие в первичном сосудистотромбоцитарном гемостазе) и связывание свободного фактора VIII и защита его молекулы от преждевременной инактивации (участие во вторичном плазменном гемостазе).

Повышенные уровни антигена vWF являются индикатором повреждения эндотелия при сосудистых заболеваниях и свидетельствует об активации гемостатических процессов. Уровень vWF в крови возрастает при воспалении различного генеза, а в частности при атеросклерозе. Повышение активности vWF в патологических ситуациях может способствовать развитию тромбозов.

Необходимо отметить, что чем выше дисфункция эндотелия, тем выше уровень СРБ в высокочувствительном диапазоне [10].

Необходимо также отметить, что комплексная оценка фактора Виллебранда и фибриногена дает информацию о первичном и вторичном гемостазе. Этот факт можно проследить в патогенезе тромбообразования. Повреждение поверхности сосуда или разрыв атеросклеротической бляшки приводит к обнажению таких адгезивных субстанций субэндотелия как коллаген, фибронектин, ламинин и к активации фактора Виллебранда.

В мембранах тромбоцитов содержатся рецепторы – гликопротеины, которые способны взаимодействовать с указанными факторами. Большинство этих рецепторов относятся к группе интегринов – семейству рецепторов, имеющих близкую структуру и ответственных за многие взаимодействия между клетками, а также между клетками и белками. Основной протеин, благодаря которому осуществляется прилипание (адгезия) тромбоцита к стенке сосуда – фактор Виллебранда. Соединяясь с рецептором тромбоцитов – гликопротеином Ib-IX-V, он обеспечивает связь этого рецептора с субэндотелиальным коллагеном и таким образом инициирует начало процесса адгезии.

После адгезии тромбоцит претерпевает процесс активации, в ходе которого происходит конформационное изменение другого рецептора – гликопротеина Пб-IIIa, который приобретает высокую способность связывать фибриноген, фактор Виллебранда и другие гликопротеины. Это определяет начало агрегации тромбоцитов.

После того как адгезирующие тромбоциты активируются, они изменяют форму и секретируют различные вещества, такие как тромбоксан А₂, аденозиндифосфат,

фактор Виллебранда, тромбоцитарный фактор роста, фибриноген др. Это способствует их агрегации.

Агрегация тромбоцитов завершается путем формирования мостиков между адгезивными белками, прежде всего фибриногеном, и активированными рецепторами гликопротеины IIb-IIIa. Этот конечный этап агрегации тромбоцитов одинаков при всех возможных путях стимуляции тромбоцитов. Таким образом, образование тромба в артериях в первую очередь зависит от тромбоцитарного звена гемокоагуляции, к которому впоследствии подключается коагуляционное звено с формированием из фибриногена фибрина, укрепляющего тромбоцитарной агрегат. Наряду с проведением рутинных методов исследования липидного спектра, особый научно-практический интерес, представляет уточнение роли апопротеинов В и апопротеинов А в патогенезе формирования осложнений, рецидивов, летальных исходов, а также в прогнозировании дальнейшего течения заболевания у больных в острый период ИМ, а также у пациентов до и после АКШ.

Доказано, что начальной стадией атерогенеза является субэндотелиальное накопление атерогенных, апоВ-содержащих липопротеидов. Главную роль в задержки липопротеидов в подэндотелиальном слое играет внеклеточный матрикс, а особенно протеогликаны. В основе же прикрепления атерогенных липопротеидов к протеогликанам лежит ионное взаимодействие между основными (щелочными) аминокислотами аполипопротеина и отрицательно заряженными сульфидными группами протеогликанов. Поэтому апоВ-100 удобный маркер для оценки атерогенности холестерина крови, также известны исследования, четко выявляющие эту способность, как более высокую по сравнению с определением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), что было обнаружено в недавних ретроспективных и многоцентровых исследованиях [11].

В настоящее время на 3-й кафедре внутренних болезней БГМУ проводится исследование пациентов перенесших операцию АКШ с оценкой воспалительного потенциала крови в сопоставлении с больными перенесшими крупноочаговый инфаркт миокарда, у которых применялось консервативное лечение.

Литература

1. Zwaka, T. P. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis / T. P. Zwaka, V. Hombach, J. Torzewski // *Circulation*. 2001;103:1194–7.
2. Pasceri, V. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs / V. Pasceri [et al.] // *Circulation*. 2001;103:2531–4.
3. Burke, A. P. [et al.] // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 2019.
4. Keaney, J. F., Vita, J. A. // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 55–57.
5. Шестакова, М. В. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом / М. В. Шестакова, М.А. Максимова. М.: Медиа Сфера, 2002. С. 88.
6. Каминный, А. И. Положительное влияние антиоксиданта Пробукола на частоту и степень рестенозирования коронарных артерий после

- транслюминальной баллонной ангиопластики / А. И. Каминный [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 5. С. 32–35.
7. Терещенко, С. Н. EUROPA открывает новые горизонты применения ингибиторов АПФ / С. Н. Терещенко // Consilium medicum . 2003. Т. 5, № 11. С. 664–666.
8. Фмин, В. В., Козловская, Л. В. Consilium medicum. 2003. Т. 5, № 5. С. 247–250.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. (ALLHAT-LLT) // JAMA. 2002. 288: 2998–3007.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. 2001. 285: 2486–2497.
11. Robbins, M. Inflammation in acute coronary syndromes / M. Robbins // Acute coronary syndromes / Marcel Dekker Inc., 2001. P. 1–31.