

**Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию
Комитет по здравоохранению Администрации Волгоградской области
Волгоградский государственный медицинский университет**

А.Р. Бабаева, С.И. Давыдов, А.Л. Емельянова, А.А. Тарасов

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ
ДИАГНОЗА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА**

Методические рекомендации для врачей

Волгоград, 2007

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. Главы Администрации Волгоградской
области - Председатель Комитета
по здравоохранению Администрации
Волгоградской области



Е.А. Анищенко

«9» мая 2007 г.

А.Р. Бабаева, С.И. Давыдов, А.Л. Емельянова, А.А. Тарасов.
**Иммунологические методы объективизации диагноза острого
коронарного синдрома / Методические рекомендации для врачей,**
Волгоград, 2007.

Рецензенты:

проректор по НИР ВолГМУ, зав. кафедрой внутренних болезней
стоматологического и педиатрического факультетов, д. м. н., проф. М.Е. Стаценко
Зав. кафедрой скорой и амбулаторной мед. помощи, д.м.н., проф. С.И. Краюшкин

О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
Список сокращений.	4
Введение.	5
Материалы и методы исследования.	9
Результаты исследования и их обсуждение.	13
Заключение.	25
Практические рекомендации.	26
Литература.	27

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАГ	–	гликозаминогликан
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИМ	–	инфаркт миокарда
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КФК	–	креатинфосфокиназа
КГ	–	контрольная группа
ЛПНП	–	липопротеиды низкой плотности
НС	–	нестабильная стенокардия
ОКС	–	острый коронарный синдром
ОКСБП ST	–	острый коронарный синдром без подъёма ST
ОКСП ST	–	острый коронарный синдром с подъёмом ST
ХИБС	–	хроническая ишемическая болезнь сердца
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭхоКГ	–	эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы коронарной болезни сердца определяется растущей заболеваемостью ишемической болезнью сердца (ИБС), высокой смертностью от этого заболевания, а также трудностями своевременной диагностики и дифференциальной диагностики обострений ИБС [4, 9].

Согласно результатам проведенных исследований, из общего числа больных, умирающих от инфарктов миокарда (ИМ), до 60% погибают в первые сутки от начала заболевания, а частота гиподиагностики инфарктов даже в крупных медицинских центрах России достигает порой 15% [1, 3]. Поэтому своевременная диагностика острых коронарных синдромов (ОКС) в настоящее время является одним из наиболее важных разделов кардиологии.

Острый коронарный синдром – любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Он включает в себя инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом ST, ИМ без подъема ST, ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по биомаркерам, по поздним ЭКГ-признакам, и НС [2, 3, 6].

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST – острый процесс ишемии миокарда, сопровождающийся формированием очага некроза в сердечной мышце. В последствии на ЭКГ у большинства больных формируются патологические зубцы Q. Имеется диагностически значимое повышение содержания биохимических маркеров некроза миокарда в крови [2, 3, 6].

Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST – острый процесс ишемии миокарда достаточной тяжести и продолжительности, чтобы вызвать некроз миокарда. На ЭКГ нет подъемов ST. У большинства больных не появляются зубцы Q и, в конце концов, диагностируется ИМ без Q. Имеется диагностически значимое повышение содержания биохимических маркеров некроза миокарда в крови [2, 3, 6].

Нестабильная стенокардия – острый процесс ишемии миокарда, тяжесть и продолжительность которого недостаточны для развития некроза

миокарда. Обычно на ЭКГ нет подъёмов ST. Отсутствует выброс в кровоток биомаркеров некроза миокарда в количествах, достаточных для диагноза ИМ [2, 3, 6].

Диагностика острого коронарного синдрома базируется на выяснении жалоб, данных анамнеза, клинических и лабораторных признаков, а также интерпретации ЭКГ покоя в 12 отведениях и эхокардиографии. Однако на этом этапе могут возникать определённые трудности. Особенно ярко это проявляется в том случае, когда, с одной стороны, имеет место стёртая клиническая картина заболевания (больные пожилого возраста, сопутствующий сахарный диабет), а с другой – неинформативные данные ЭКГ (наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса, рубцовые изменения после перенесённых ИМ).

Всё это делает особенно актуальной проблему ранней, объективной лабораторной диагностики ОКС и его различных форм с целью выделения группы больных с максимальным риском неблагоприятных исходов (ИМ или острая коронарная смерть), нуждающихся в современном антитромботическом лечении, реваскуляризации миокарда и тщательном наблюдении.

В основе различных клинических вариантов острого коронарного синдрома лежит единый патоморфологический процесс, заключающийся в эрозировании или разрыве атеросклеротической бляшки с последующим формированием тромба в месте дефекта интимы и окклюзией коронарной артерии.

Особое внимание привлекают иммунологические аспекты патогенеза ОКС. Обнаружена аутоенсибилизация в отношении собственных атерогенных липопротеинов с выявлением в крови иммунных комплексов, а также признаков аутоиммунного воспаления интимы в зонах атеросклеротического повреждения [8].

Однако до последнего времени для диагностики ОКС не были предложены информативные иммунологические показатели, за исключением

С-реактивного протеина. Следует подчеркнуть, что понятие "дисфункция эндотелия" предполагает не прямое механическое повреждение эндотелия, а повышение его проницаемости, нарастание адгезии, усиление секреции прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов со снижением антикоагулянтной и вазодилатирующей активности [11].

Установлена роль инфекционных агентов, гиперлипидемии, артериальной гипертензии, гиперинсулинемии в развитии дисфункции эндотелия [12].

Кроме того, было показано, что иммунные комплексы, разные по своему составу, вызывают дисфункцию эндотелия. Одной из наиболее вероятных причин повреждения клеток эндотелия считают воздействие внутриклеточных патогенов, к которым относится *Chlamidia pneumoniae*. Это предположение имеет целый ряд клинических, морфологических и иммунологических доказательств [10, 14].

Исследованиями последних лет было установлено, что задержка атерогенных липидов в интиме сосудов зависит от количественного и качественного состава гликозаминогликанов (ГАГ) сосудистой стенки [15]. Было показано, что васкулярные ПГ, в частности бигликан, связывают белки, входящие в состав липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [19, 20]. ГАГ влияют на воспалительный процесс при атеросклерозе, регулируя активность лейкоцитов [16, 17]. Наряду с этим, ГАГ и коллаген входят в содержимое атеросклеротической бляшки, которое обладает высоким тромбогенным потенциалом. Установлено, что фиксация тромбоцитарного агрегата происходит посредством активации фактора Виллебранда, реагирующего с обнажившимися волокнами коллагена [18].

В настоящее время доказано, что в основе ИБС лежит атеросклероз коронарных артерий с формированием атеросклеротической бляшки. Образование бляшки является репаративной реакцией на первичное повреждение эндотелия сосудов, в котором участвуют липопротеиды низкой плотности, происходит активация тромбоцитов и моноцитов, пролиферация

гладкомышечных клеток и накопление гликозаминогликанов (ГАГ) в сосудистой стенке. Формируется густая коллагеновая сеть с осевшими липидными компонентами, развивается дисфункция эндотелия в результате чего сосуд становится более подверженным спазму. Накопление протеогликанов в интиме артерий приводит к задержке атерогенных липопротеинов и прогрессированию атеросклероза. Присутствие ГАГ влияет на способность протеогликанов связывать ЛПНП. Установлено, что ГАГ регулируют активность лейкоцитов, а значит, влияют на воспалительный процесс при атеросклерозе. Бляшки, наиболее склонные к разрыву, обычно незначительно стенозируют просвет коронарной артерии. Они богаты липидами, расположены эксцентрично, имеют тонкую соединительнотканную оболочку с малым содержанием гладкомышечных клеток и большим количеством макрофагов и пенистых клеток. В основе ОКС лежит нестабильность именно такой атеросклеротической бляшки с развитием воспаления, активацией макрофагов, с последующим разрывом бляшки, появлением в крови «свободных» ГАГ и усилением тромбообразования в месте повреждения. Так как ГАГ обладают антигенными свойствами, в ответ на их «высвобождение» развивается иммунный ответ с продукцией специфических антител.

Объективными маркерами поражения эндотелия являются уровни эндогенного оксида азота и эндотелина в крови. Однако определение этих параметров и их интерпретация в клинической практике представляет серьезные трудности. Современные биохимические показатели, применяемые для диагностики обострений ИБС (тропонины, креатинфосфокиназа, миоглобин), отражают процессы некроза кардиомиоцитов и неинформативны в предшествующий этому период нестабильности атеросклеротической бляшки. В связи с этим возникает потребность в разработке новых информативных методов оценки дисфункции эндотелия при острой коронарной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С учетом изложенных выше механизмов развития ОКС на кафедре факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета в период с 2002 по 2004 г проведена исследовательская работа, ставившая целью оценить диагностическую информативность иммунологических маркеров повреждения сосудистой стенки. В качестве показателей, отражающих процесс развития нестабильности атеросклеротической бляшки, мы использовали количественное содержание антител к коллагену, гликозаминогликанам и *Chlamidia pneumoniae* в крови больных ОКС.

В исследование было включено 455 больных ИБС, из них 301 человек с диагнозом ОКС и 154 человека с хроническими формами ИБС (ХИБС). ОКС был представлен нестабильной стенокардией (106 больных) и острым инфарктом миокарда (195 больных). Группу ХИБС составили пациенты с диагнозом стабильной стенокардии напряжения, постинфарктного кардиосклероза, хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. Контрольную группу составили 70 лиц без клинических признаков ИБС, находившихся на амбулаторном лечении по поводу артериальной гипертензии. Возрастной и гендерный состав указанных групп был вполне сопоставимым.

Для детальной характеристики ангинозного болевого синдрома использовались такие критерии, как: особенности болевого синдрома (локализация, иррадиация боли, ее связь с физической нагрузкой, психоэмоциональным напряжением, повышением артериального давления), интенсивность ангинозной боли, частота болевых приступов, продолжительность болевого приступа, толерантность к физической нагрузке, эффект от применения нитратов, наркотических и ненаркотических анальгетиков, вегетативные проявления (*mejorpragia cordis* по Д. Д. Плетневу: слабость, потливость, бледность кожного покрова, тошнота, рвота), нарушения гемодинамики (повышение или снижение артериального

давления).

Для оценки ангинозной боли использовали шкалу вербальной оценки интенсивности болевого синдрома по О.В. Военнову (2002): дискомфорт за грудиной - 1 балл; слабая боль - 2 балла; средняя боль - 3 балла; сильная боль - 4 балла; максимальная или очень сильная боль - 5 баллов.

Инструментальное исследование включало в себя электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки.

При анализе ЭКГ учитывали наличие или отсутствие смещения сегмента ST относительно изолинии, динамические изменения зубца T, признаки формирования патологического зубца Q, острое возникновение блокады левой ножки пучка Гиса, наличие нарушений сердечного ритма и проводимости.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате "ECHO CAMERA ALOCA SSD-2000" с доплеровским датчиком, позволяющим работать в M- и B-режимах. Учитывали наличие стойких зон гипокинеза, признаки аневризмы стенки левого желудочка, систолическую и диастолическую дисфункцию, признаки перикардита.

Рентгенография органов грудной клетки позволяла диагностировать признаки застоя крови в малом круге кровообращения, гидроторакс, расширение камер сердца, аневризму аорты, тромбоз ветвей легочной артерии, гидроперикард.

Лабораторное обследование включало в себя общий анализ крови с определением тромбоцитов, ретикулоцитов, гематокрита; общий анализ мочи, билирубин с фракциями, аспарагиновая и аланиновая трансаминазы, сулемовая, тимоловая пробы, общий белок и его фракции; креатинфосфокиназа; С-реактивный белок (полуколичественным методом по Warworth); общий холестерин, β -липопротеиды; электролиты плазмы крови; время свертываемости крови, коагулограмма (протромбиновый индекс, время рекальцификации плазмы, толерантность плазмы к гепарину,

тромботест, фибриноген плазмы, фибриноген В плазмы); глюкоза плазмы крови.

Особое внимание обращали на лейкоцитоз ($> 9 \times 10^9 / \text{л}$) в первые сутки от поступления в клинику. Оценивали динамику содержания лейкоцитов в периферической крови и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) к концу первой недели от поступления (симптом "перекреста"), а также повышение активности креатинфосфокиназы на 1-2-е сутки от клинического дебюта заболевания не менее, чем в два раза от верхней границы нормы, что считалось достоверным признаком некроза кардиомиоцитов.

Для количественной оценки содержания антител к гликозаминогликан-полисульфату, коллагену и гиалуроновой кислоте в сыворотках крови использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа.

Метод иммуноферментного анализа (ИФА) основан на использовании антител или антигенов меченых ферментами, что позволяет по ферментативной активности регистрировать процесс образования комплекса антиген – антитело. ИФА отличается высокой специфичностью, чувствительность его во многих случаях превосходит чувствительность других иммунологических методов и сравнима с этим показателем при использовании радиоиммунологического анализа. ИФА удобен и достаточно прост в выполнении, не требует дорогостоящего оборудования, во многих случаях позволяет существенно сократить время анализа исследуемых показателей.

Для выявления антител в сыворотках крови мы использовали непрямой вариант твёрдофазного метода иммуноферментного анализа.

Постановка метода осуществлялась по наиболее распространённой схеме.

Забор крови у больных производили из локтевой вены в количестве 10 мл, после ретракции сгустка отделяли сыворотку, которую при необходимости исследовали в день получения, либо хранили в стерильных пробирках при температуре -35°C до 4 месяцев.

В качестве антигенов применялись коммерческие препараты коллагена и гиалуроновой кислоты производства ООО "ICN-Pharmaceuticals. Inc", гликозаминогликан-полисульфата производства компании "Luitpold-Werck" (Германия). Рабочее разведение для коллагена составило 25 мкг/мл, для гиалуроновой кислоты - 100 мкг/мл, для ГАГ-полисульфата - 50 мкг/мл. В качестве конъюгата использовались антитела диагностические к иммуноглобулину человека, меченные пероксидазой, производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. Хромоген состоит из красителя - ортофенилендиамина и субстрата - перекиси водорода. Антитела класса IgG к *Chlamidia pneumoniae* определяли с помощью диагностических наборов производства компании "Savyon" (Израиль). Результаты иммуноферментного анализа оценивали на спектрофотометре с вертикальным лучом "Униплан-2000".

Для статистической обработки результатов были использованы компьютерные программы "Biostat" и "Microsoft Excel - статистика".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ информативности общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных показателей у больных с различными формами ОКС показал следующее (табл. 1).

Таблица 1.

Частота обнаружения изменений клинических, лабораторных и инструментальных данных у больных с ОКС при поступлении.

Диагностические признаки	ОКСБП ST	ОКСП ST	НС	Non-Q-ИМ	Q-ИМ
Боль или дискомфорт за грудиной	83,1±4,9	94,6±3,7	83,9±6,6	80,0±7,3	91,4±4,7
ОСН выше I степени по Killip	45,8±6,5	81,1±6,4	38,7±8,7	66,7±8,6	71,4±7,6
“Свежие” изменения ST и T на ЭКГ	59,3±6,4	100	22,6±7,5	93,3±4,6	94,3±3,9
C-реактивный белок >6 мг/л	54,2±6,5	67,6±7,7	29,1±8,2	73,3±8,1	74,3±7,4
Повышение уровня КФК свыше 195 Е/л	42,4±6,4	75,7±7,1	16,1±6,6	66,7±8,6	80,0±6,8
Лейкоцитоз >9/х10 ⁹ /л	28,8±5,9	54,1±8,2	9,7±5,3	43,3±9,0	60,0±8,3
Новые зоны гипо- и акинеза по данным ЭхоКГ	23,7±5,5	40,5±8,1	0	40,0±8,9	48,6±8,4

При всех формах обострений ИБС наиболее "чувствительными" оказались клинические признаки, такие как особенности болевого синдрома, нарастание явлений сердечной недостаточности, вегетативные проявления. При остром коронарном синдроме с подъемом ST с последующим развитием Q-ИМ изменения большинства лабораторных и инструментальных показателей при поступлении отмечались более, чем в 2/3 случаев. При инфаркте миокарда (ИМ) без зубца Q при поступлении достаточно информативны были ЭКГ-данные, исследование активности КФК и уровня С-реактивного белка; тогда как в группе больных с ОКСБП ST повышение активности КФК, уровня С-реактивного белка и "свежие" изменения на ЭКГ отмечались немногим более, чем у половины пациентов, а диагностически значимый лейкоцитоз - лишь у трети больных. Эхокардиография в диагностическом плане при ОКСБП ST была информативна менее, чем у четверти пациентов. При ИС большинство лабораторных и инструментальных показателей было изменено менее, чем в 25 % случаев. Эти данные свидетельствуют о недостаточной информативности общепринятых объективных методов в диагностике ИС и диктуют необходимость разработки новых диагностических подходов.

Результаты исследования уровней антител к *Chlamidia pneumoniae*, ГАГ-полисульфату, коллагену и гиалуроновой кислоте у больных с ОКС, ХИБС и у лиц без ИБС показали следующее (табл. 2). В группе больных с ОКС средний показатель уровней антител ко всем указанным антигенам оказался достоверно выше, чем в группе больных ХИБС и у лиц без клинических проявлений ИБС. При этом содержание антител к ГАГ-полисульфату и гиалуроновой кислоте в сыворотках больных с ХИБС и у пациентов без ИБС практически не различалось. В то же время уровень антител к *Chlamidia pneumoniae* и коллагену у больных с ХИБС был достоверно выше, чем в группе больных без клинических признаков ИБС, что, по-видимому, отражает повреждающее действие хламидийной инфекции, а также вовлечение коллагена в иммунновоспалительные реакции,

лежащие в основе прогрессирования коронарного атеросклероза.

Таблица 2.

Содержание антител к *Chlamidia pneumoniae*, ГАГ-полисульфату, гиалуроновой кислоте и коллагену

Группы больных	Содержание антител							
	к <i>Chlamidia pneumoniae</i>		к ГАГ- полисульфату		к коллагену**		к гиалуронату**	
	Кол. чел.	Уровень антител, ед., M±m	Кол. чел.	Уровень антител, ед., M±m	Кол. чел.	Уровень антител, ед., M±m	Кол. чел.	Уровень антител, ед., M±m
ОКС	71	1,40 ± 0,06*	134	2,47 ± 0,06*	96	2,75 ± 0,11*	96	2,97 ± 0,13*
ХИБС	72	0,97 ± 0,03	50	1,96 ± 0,07	32	1,87 ± 0,14	32	1,80 ± 0,15
Без ИБС	30	0,78 ± 0,04	40	1,93 ± 0,08	30	1,36 ± 0,12	30	1,51 ± 0,09

*-p<0,05; **-p≤0,01.

Исходя из средних значений содержания антител к ГАГ-полисульфату, коллагену и гиалуроновой кислоте в группе лиц без клинических проявлений

ИБС по формуле $N = M \pm \delta$ нами были рассчитаны границы нормы для данных показателей, которые составили для ГАГ-полисульфата $19,3 \pm 0,50$; для коллагена - $1,36 \pm 0,68$; для гиалуроновой кислоты - $1,51 \pm 0,48$ ед. оп. пл. Содержание антител к *Chlamidia pneumoniae*, согласно приложенной инструкции, в норме не должно превышать 1,0 ед. опт. пл. В соответствии с этими значениями был проведен анализ частоты положительных проб в обследованных группах (табл. 3).

Таблица 3.

Частота обнаружения повышенного содержания антител к *Chlamidia pneumoniae*, ГАГ-полисульфату, коллагену и гиалуроновой кислоте в крови больных ОКС и контрольных групп

Группы больных	Содержание антител			
	Chlamidia pneumoniae	к полисульфату	ГАГ- к коллагену	к гиалуронату
	Граница нормальных значений антител, ед.			
	1,00	1,93	2,04	1,99
Выявление повышенного уровня в исследованных группах, %				
ОКС	67,8*	65,7*	70,8*	73,9*
ХИБС	26,4	28,0	31,2	28,1
Без ИБС	13,3	17,5	10,0	23,3

*- $p < 0,05$.

Как следует из представленных выше данных, процент положительных проб при определении антител к *Chlamidia pneumoniae* и компонентам соединительной ткани в группе ОКС варьировал в пределах от 65,7 (к *Chlamidia pneumoniae*) до 73,9 % (к гиалуроновой кислоте), тогда как в группе пациентов с ХИБС он колебался от 26,4 (к *Chlamidia pneumoniae*) до 31,2 % (к коллагену), а в группе лиц без клинических признаков ИБС - от 10 (к коллагену) до 23,3 % (к гиалуроновой кислоте). Важно отметить, что по всем исследованным показателям частота положительных проб в группе больных ОКС оказалась достоверно выше, чем в контрольных группах. Что касается различий внутри контрольных групп, то они оказались статистически значимыми только по частоте обнаружения антител к коллагену, которые у пациентов с ХИБС выявлялись в 3 раза чаще, чем у лиц без ИБС.

Приведенные результаты представляются нам чрезвычайно важными, т. к. они свидетельствуют о более высоком уровне противохламидийных антител и аутоантител при острых формах ИБС, при которых положительный тест на антитела к хламидиям и к тканевым антигенам обнаруживаются в 2-2,5 раза чаще, чем при ХИБС, и в 3-4 раза чаще, чем у лиц без ИБС.

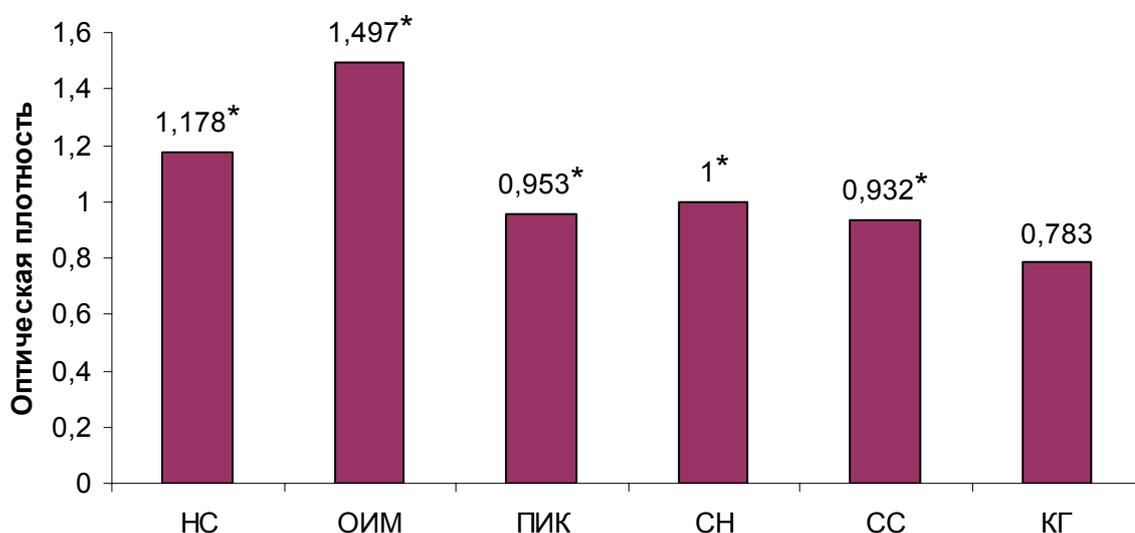
В связи с этими закономерностями возникает предположение о роли хламидийной инфекции в развитии коронаротромбоза и предшествующего ему процесса дестабилизации атеросклеротической бляшки. Это предположение высказывалось целым рядом отечественных и зарубежных исследователей, оно нашло подтверждение в исследованиях, проводимых в последние годы, в которых было показано, что высокий уровень антител к хламидиям ассоциируется с выраженным атеросклерозом аорты и коронарных сосудов.

Особый интерес представлял вопрос о зависимости уровня антител к хламидиям от клинической формы и течения острой коронарной болезни сердца. Для выяснения этой зависимости мы сравнили показатели количественного содержания антител в группах пациентов с различными

клиническими вариантами ОКС. Было установлено, что уровень противохламидийных антител был наиболее высоким у больных ОИМ, у которых он достоверно превышал этот показатель у больных НС и был существенно выше, чем в группе пациентов с ХИБС и контрольной группе. В то же время содержание антител к хламидиям в крови больных НС было достоверно большим, чем у больных ХИБС и контрольных лиц (рис. 1).

Рис. 1.

Уровень антител к *Chlamydia pneumoniae* у больных с различными формами ИБС и у контрольных лиц.



* - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Положительный тест на хламидийную инфекцию чаще определялся у больных ОИМ (72%), немного реже у больных НС (63%) – разница статистически незначима. Частота обнаружения антител в указанных группах была существенно выше, чем в группах сравнения (ХИБС и группе контроля).

Приведенные результаты представляются нам чрезвычайно важными, т.к. они свидетельствуют о более высоком уровне противохламидийных антител при острых формах ИБС, при которых положительный тест на хламидии выявлялся в 2 раза чаще, чем при ХИБС и в 5 раз чаще, чем у лиц без ИБС. В связи с этими закономерностями возникает предположение о

роли хламидийной инфекции в развитии коронаротромбоза и предшествующего ему процесса дестабилизации атеросклеротической бляшки. Это предположение высказывалось целым рядом отечественных и зарубежных исследователей, оно нашло подтверждение в исследованиях, проводимых в последние годы, в которых было показано, что высокий уровень антител к хламидиям ассоциируется с выраженным атеросклерозом аорты и коронарных сосудов.

Сравнение исследованных показателей при различных формах и ЭКГ-вариантах ОКС продемонстрировало повышение антител к использованным антигенам во всех группах ОКС по сравнению с группами контроля (ХИБС и без клинических признаков ИБС) (табл. 4).

Таблица 4.

Антитела к *Chlamidia pneumoniae*, ГАГ-полисульфату, коллагену и гиалуроновой кислоте при различных формах ОКС и в контрольных группах

Антитела	ИМ		НС	ХИБС	Без ИБС
к <i>Chlamidia pneumoniae</i>	1,50±0,07		1,18	0,97	0,78
	Q-ИМ	Non Q-ИМ	± 0,06	± 0,03	± 0,04
к ГАГ- полисульфату	2,67	2,36	2,20	1,96	1,93
	± 0,11	± 0,08	± 0,07	± 0,07	± 0,08
к коллагену	3,24	2,81	2,23	1,87	1,36
	± 0,17	± 0,16	± 0,19	± 0,14	± 0,12

к	3,69	2,75	2,40	1,80	1,51
гиалуронату	±	±	±	±	±
	0,21	0,19	0,20	0,15	0,09

Необходимо подчеркнуть, что нарастание антител к *Chlamidia pneumoniae*, ГАГ-полисульфату, гиалуроновой кислоте происходит уже на стадии нестабильной стенокардии в отсутствие признаков повреждения миокарда, причем уровень антител при НС был незначительно ниже, чем при ИМ без зубца Q.

Следует отметить, что лишь у пациентов с НС 1-2 класса по Braunwald уровень антител к коллагену превысил этот показатель в группе ХИБС статистически незначимо. Наряду с этим, наблюдалась прямая зависимость между клинически определяемой тяжестью ОКС и степенью нарастания антител разной специфичности. Так, у пациентов с Q-ИМ средние значения исследованных показателей были самыми высокими. Развитие серьезных осложнений ИМ сопровождалось более выраженным и стойким повышением антител к ГАГ-полисульфату, гиалуроновой кислоте и коллагену.

Наибольший подъем значений исследуемых показателей отмечается при осложнениях, патогенетически связанных с развитием острой левожелудочковой недостаточности. В этих случаях мощная антигенная стимуляция, по-видимому, связана со значительной по объему деструкцией атеросклеротических бляшек и большим размером формирующейся зоны повреждения кардиомиоцитов. Значительное повышение уровня антител к гиалуроновой кислоте при осложнениях, связанных с нарушением сердечного ритма и проводимости, может косвенно отражать индуцированные ишемией нарушения структуры сарколеммы кардиомиоцитов. Таким образом, степень повышения уровня антител к компонентам соединительной ткани при различных осложнениях ИМ

отражает как качественную, так и количественную сторону процессов, происходящих в миокарде и коронарных сосудах при ОКС.

Оценивая динамику содержания антител к ГАГ-полисульфату, коллагену и гиалуроновой кислоте при осложнениях ИМ, мы отметили, что при эпистенокардитическом перикардите, ранней постинфарктной стенокардии, тромбэндокардите, постинфарктном синдроме уровень антител к коллагену снижается недостоверно, а при постинфарктном синдроме даже имеется тенденция к его повышению. Уровень антител к гиалуроновой кислоте достоверно снижается лишь при эпистенокардитическом перикардите. Такая динамика может отражать процессы продолжающегося аутоиммунного воспаления в атеросклеротической бляшке (при постинфарктной стенокардии), либо реактивного воспаления при эпистенокардитическом перикардите и тромбэндокардите, а также специфические аутоиммунные процессы, происходящие при постинфарктном синдроме. Антитела к гиалуроновой кислоте, по-видимому, в поддержании воспаления при эпистенокардитическом перикардите роли не играют.

Полученные нами результаты отражают патогенетическую связь между процессом нестабильности атеросклеротической бляшки и развитием иммунного воспаления в ответ на воздействие экзогенных или эндогенных патогенов.

В связи с тем, что клинические, инструментальные и лабораторные данные играют важную роль в диагностике различных форм ОКС, мы изучили связь между уровнем исследованных антител и наиболее значимыми общепринятыми показателями, а также сравнили информативность использованных иммунологических тестов по сравнению с другими диагностическими методиками.

Между уровнем аутоантител и антител к *Chlamidia pneumoniae*, с одной стороны, и выраженностью клинических признаков коронарного синдрома (интенсивность боли, частота и продолжительность болевых приступов), с

другой стороны, выявлена положительная корреляция средней силы. Из лабораторных показателей в группе больных с ИМ была выявлена достоверная связь между уровнем КФК-МВ и содержанием антител к ГАГ и коллагену, а также между уровнем С-реактивного белка и антител к коллагену и гиалуроновой кислоте.

В связи с тем, что клинические показатели играют ведущую роль в диагностике ИС, мы изучили корреляционную зависимость уровня антител от выраженности основных параметров ангинозной боли. Отмечена умеренная корреляционная связь между уровнем антител к ГАГ-полисульфату и такими клиническими показателями как частота приступов стенокардии ($r=0,3245$), толерантность к физической нагрузке ($r=0,3436$), продолжительность боли ($r=0,4832$), болевой индекс ($r=0,4765$). Что касается группы больных ИМ, то в этой группе уровень антител к ГАГ коррелировал не только с клиническими параметрами, но и с такими показателями, как ишемия или повреждение по данным ЭКГ ($r=0,5536$), наличие зон гипокинеза по данным ЭХО-КГ ($r=0,4723$), повышение уровня КФК ($r=0,8965$).

Результаты анализа корреляции между уровнем противохламидийных антител и клиническими показателями у общей группы больных ИБС выявили положительную корреляцию между уровнем антител и интенсивностью болевых приступов ($r = 0,340$, $p < 0,001$); между уровнем антител и количеством болевых приступов ($r = 0,303$, $p < 0,001$) и отрицательную корреляцию между уровнем антител и толерантностью к физической нагрузке ($r = - 0,429$, $p < 0,05$). Из лабораторных анализов была выявлена положительная корреляция между уровнем антител и активностью КФК МВ в группе больных ОИМ ($r = 0,317$, $p < 0,05$).

Кроме этого, мы изучили корреляционные связи уровней антител к коллагену и гиалуроновой кислоте с некоторыми вышеназванными клиническими и лабораторными показателями (табл. 5).

Наиболее сильная корреляционная связь содержания антител к коллагену и гиалуроновой кислоте при поступлении отмечена со степенью

острой левожелудочковой недостаточности по классификации Killip, что характеризует количественную сторону антигенного воздействия, оказываемого денатурированными коллагеновыми волокнами и гликозаминогликанами при разрушении атеросклеротической бляшки и повреждении миокардиального матрикса. Сильная корреляционная связь между уровнем антител к коллагену и уровнем С-реактивного протеина может быть объяснена их совместным участием в реализации процессов воспаления при атеросклерозе. Сильная связь уровня антител к гиалуроновой кислоте и выраженностью болевого синдрома, по-видимому, отражает процессы, происходящие в сарколемме кардиомиоцита и в соединительно-тканном матриксе при длительных тяжелых ишемических атаках.

Таблица 5.

Степень корреляции между лабораторными и клиническими показателями у больных с обострением ИБС.

	Антитела к коллагену	Лейкоцитоз	Уровень КФК	Уровень СРБ	Выраженность боли	ЛЖ недостаточность по Killip
Антитела к коллагену	-	0,2069	0,3399	0,6422	0,4801	0,6324
Антитела к гиалуроновой кислоте	0,5909	0,2335	0,4941	0,3225	0,6469	0,7204

Таким образом, при сравнении информативности определения антител к *Chlamidia pneumoniae* и аутоантител к компонентам соединительной ткани с общепринятыми методами объективной диагностики ОКС были получены следующие данные.

При ОКСП ST определение антител к компонентам соединительной ткани и *Chlamidia pneumoniae* не уступило таким методам объективной

диагностики, как определение уровня СРБ и активности КФК в крови, достоверно превосходя по информативности исследование количества лейкоцитов и данные ЭхоКГ.

При ОКСБП ST определение уровня антител обладало не меньшей информативностью, чем ЭКГ-диагностика и определение СРБ в крови, будучи более достоверным, чем исследование активности КФК, подсчет числа лейкоцитов и данные эхокардиографии. При НС определение уровня антител к компонентам соединительной ткани и *Chlamidia pneumoniae* достоверно превосходило по информативности большинство общепринятых методов объективной диагностики ОКС. Одновременное повышение уровня антител к коллагену и гиалуроновой кислоте наблюдалось у 48,9 % больных с обострением ИБС и лишь у 6,5 % лиц из контрольных групп, что говорит о достаточно высокой чувствительности и специфичности параллельного определения данных антител в диагностике ОКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты выполненной работы позволяют сделать заключение о том, что патологические механизмы, лежащие в основе обострений ИБС, тесно связаны с развитием специфических аутоиммунных реакций. Высокий уровень противохламидийных антител демонстрирует возможную связь обострений ИБС с активацией персистирующей хламидийной инфекции, способствующей повреждению сосудистого эндотелия или нарушению его функциональной активности. Одним из объективных индикаторов повреждения сосудистой стенки можно считать повышение содержания антител к гликозаминогликанам (ГАГ-полисульфату, гиалуроновой кислоте) и коллагену в сыворотке крови, которое обнаруживается у больных с различными формами ОКС, в том числе при ЭКГ-негативных вариантах.

Методы определения антител к ГАГ, коллагену и *Chlamidia pneumoniae* при обострениях ИБС являются достаточно информативными в диагностическом плане, при этом параллельное определение антител одновременно к двум компонентам соединительной ткани достоверно повышает специфичность иммунологического теста.

Обнаруженные иммунологические нарушения являются следствием повреждения сосудистого эндотелия при коронарном атеросклерозе и могут быть использованы в клинической практике в качестве объективных маркеров обострений ИБС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностику обострений ИБС целесообразно проводить с учетом уровня антител к *Chlamidia pneumoniae*, гликозаминогликанам (ГАГ-полисульфату, гиалуроновой кислоте) и коллагену в сыворотке крови. Определение может быть выполнено с помощью иммуноферментного анализа по разработанной методике. За нормальные значения уровня антител к коллагену следует принимать показатели, не превышающие 2,04 ед.оп.пл., к гиалуроновой кислоте – 1,99 ед.оп.пл, ГАГ-полисульфату – 2,43 ед.оп.пл., к *Chlamidia pneumoniae* – 1,0 ед.оп.пл.

2. Нарастание уровня антител характерно для обострений ишемической болезни сердца. Оно может рассматриваться как свидетельство нестабильности атеросклеротической бляшки, а также как маркер повреждения соединительнотканых структур миокардиального матрикса и сарколеммы кардиомиоцитов.

3. Выраженное повышение уровня антител к коллагену, к гиалуроновой кислоте, ГАГ-полисульфат, при поступлении характерно для тяжелых осложнений ИМ и является прогностически неблагоприятным признаком.

4. Сохранение повышенного уровня антител к коллагену характерно для таких осложнений ИМ, как эпистенокардитический перикардит, ранняя постинфарктная стенокардия, тромбэндокардит и постинфарктный синдром; антитела к гиалуроновой кислоте и ГАГ-полисульфату остаются повышенными при ранней постинфарктной стенокардии, тромбэндокардите и постинфарктном синдроме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гафаров В.В., Пак В.А., Гачулин И.В., Гафаров А.В. Эпидемиология и профилактика неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. Новосибирск, 2000.
2. Гогин Е.Е. //Тер. арх., 2001, №4.-С.5-11.
3. Голиков А.П., Панкин О.А. //Кардиология, 2000, №12.-С.26-29.
4. Грацианский Н.А. //Кардиология. - 2002. - № 1. -С.4-14.
5. Давыдов С.И. Клиническое значение определения антител к гликозаминогликанам при остром коронарном синдроме. Автореф. дис. к.м.н. – Волгоград, 2004.
6. Довгалецкий П.Я. //Сердце. - 2002. - № 1. -С.13-15.
7. Емельянова А.Л. Клиническое значение определения антител к *Chlamidia pneumoniae* при остром коронарном синдроме. Автореф. дис. к.м.н. – Волгоград, 2004.
8. Климов А.Н., Нагорнев В.А., Денисенко А.Д. и др. // Вестник РАМН. - 2003. - № 12. - С. 29-34.
9. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я // Сердце. - Том 2. - № 2. - 2003. - С. 58-61.
10. Ориэл Дж.Д., Риджуэй Дж.Л. Хламидиоз (перевод с английского) // Москва. - 1984.- 192 с.
11. Панченко Е.Л. //Сердце. - 2002. - № 1. -С.24-29.
12. Сумароков А.Б., Блохин А.Б., Меньшиков М.Ю. и др. // Кардиология. - 1995. - № 2. - С. 4-8.
13. Тарасов А.А. Антитела к коллагену и гиалуроновой кислоте в диагностике обострений ишемической болезни сердца. Автореф. дис. к.м.н. – Волгоград, 2005.
14. Титов В.Н. //Клиническая лабораторная диагностика. - 2003. - № 2. - С. 23-37.
15. Boren J., Gustaffson M., Skalen K., et al. // Curr. Opin. Lipidol. –

2000. – Vol.1 – P. 451-456.

16. Camejo J., Hurt Camejo E., Olsson, et al. // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1993. - Vol. 4. - P. 385-391.

17. Fasio S., Babaev V., Muttay A., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1997. - Vol. 94. - P. 4647-4652.

18. Flood C., Gustaffson M., Richardson P., et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. Vol. 277. - P. 32228-32233.

19. Leta G.C., Mourao P.A., Tovar A.N. // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2002. - Vol. 1586. - P. 243-253.

20. Raines E. // *Int J Exp Pathol.*- 2000.- Vol. 81.- P. 173-182.