

Острофазовый белок лактоферрин и ингибиторы протеиназ крови больных с Q-образующим инфарктом миокарда, осложненным острой сердечной недостаточностью

Белоконева К.П., Бичан Н.А.

Lactoferrin acute-phase protein and proteinase inhibitors in blood of patients with Q-wave myocardial infraction complicated by acute heart failure

Belokoneva K.P., Bichan N.A.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава России, г. Новокузнецк

© Белоконева К.П., Бичан Н.А.

Обследованы 153 пациента с Q-образующим неосложненным и осложненным инфарктом миокарда (ИМ). Сыворотка крови на содержание белков острой фазы альфа-2-макроглобулина (МГ), альфа-1-антитрипсина (АТр) и лактоферрина (ЛФ) исследована у 97 пациентов (средний возраст $(57,9 \pm 1,06)$ года). Забор крови осуществлялся на 1, 7 и 14-е сут развития ИМ. Установлено, что снижение МГ в острой фазе наблюдается у больных с кардиогенным шоком. Повышенные концентрации ЛФ и неизменные МГ на 1—7-е сут выявлены при отеке легких.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, белки острой фазы, альфа-2-макроглобулин, альфа-1-антитрипсин, лактоферрин.

153 patients with Q-wave noncomplicated and complicated myocardial infraction have been examined. Blood serum was studied for acute-phase proteins (alfa-2-macroglobulin (MG), alfa-1-antitrypsin (ATr), and lactoferrin (LF)) in 97 patients ((57.9 ± 1.06) years old). Blood was sampled at the 1st, 7th, and 14th days after myocardial infraction. The decrease of MG in acute phase was observed in patients with cardiogenic shock. Increased concentrations of LF and unchanged MG level at the 1—7 days were observed at pulmonary edema.

Key words: myocardial infraction, acute-phase proteins, alfa-2-macroglobulin, alfa-1-antitrypsin, lactoferrin.

УДК 616.127-005.8-06:616.12-008.46-036.11:577.152

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) из-за распространенности, высоких показателей летальности является важнейшей медико-социальной и экономической проблемой для высокоразвитых стран, в том числе и для России. Распространенность ИМ в среднем составляет около 500 случаев на 100 тыс. мужчин и 100 на 100 тыс. женщин [5]. В США происходит около 1,3 млн ИМ в год [5]. Заболеваемость увеличивается с возрастом. ИМ чаще встречается в индустриально развитых странах, у городского населения. Мужчины болеют значительно чаще женщин, разница нивелируется в старческом возрасте (старше 70 лет) [5]. ИМ является одной из самых распространенных причин смертности и ин-

валидации населения. Общая смертность при острых сердечных приступах в 1-й мес от начала болезни достигает 50%, и половина этих смертей приходится на первые 2 ч [5]. Среди факторов, влияющих на продолжительность жизни и смертность при инфаркте миокарда, наиболее серьезными являются нарушения ритма сердца, повторные коронарные атаки и острая сердечная недостаточность (ОСН). С внедрением в практику блоков интенсивной терапии и новых методов лечения (тромболитиков, ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов (ИАПФ), коронароангиопластики) удалось снизить госпитальную летальность, которая при неосложненном течении ИМ не превышает 7—10% [5]. Основными факторами, предопределяющими летальный исход у больных острым

ИМ в стационаре, являются возраст, повторный ИМ, сопутствующие заболевания (сахарный диабет), большая масса некроза, передняя локализация ИМ, низкое исходное АД, наличие сердечной недостаточности, рецидивирующее течение заболевания [5]. Кардиогенный шок наблюдается у 5—20% больных ИМ [3]. Летальность при нем остается высокой и находится в пределах 40—60% [4]. Раннее выявление предвестников ОШН, своевременная адекватная ее коррекция являются весьма актуальной задачей в настоящее время.

Сопутствующие данному заболеванию апоптоз клеток и выброс протеиназ в циркуляцию приводят к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся активацией синтеза цитокинов, хемокинов, факторов роста, а также белковых реактантов острой фазы [10, 11, 14—16]. Установлено, что при ИМ в результате некроза сердечной мышцы происходит увеличение в плазме крови концентрации белковых реактантов острой фазы воспаления, индуцированных провоспалительными цитокинами [11]. Считается, что баланс про- и противовоспалительных факторов, равно как и соотношение протеиназ и ингибиторов, определяет течение постинфарктного периода и скорость ремоделирования поврежденных тканей [9, 14, 16]. Известно также, что синтез большинства регуляторно-транспортных белков и ингибиторов протеиназ, включая альфа-2-макроглобулин (МГ), альфа-1-антитрипсин (АТр) и лактоферрин (ЛФ), контролируется цитокинами [2]. Однако большинство современных исследователей акцентируют свое внимание только на изменениях цитокинового профиля [6, 8, 10, 13], без учета уровней белков, синтез которых стимулируется изучаемыми цитокинами. Кроме того, большинство работ посвящено ИМ как таковому без учета наличия и вида сопутствующих осложнений.

Цель исследования — изучить соотношение острофазовых белков у больных с Q-образующим инфарктом миокарда, не осложненным и осложненным острой сердечной недостаточностью (кардиогенным шоком и отеком легких).

Материал и методы

В обследование включено 153 пациента с Q-образующим ИМ. Средний возраст обследованных составил $(58,50 \pm 1,06)$ года. Диагноз «острый ИМ с подъемом сегмента ST» устанавливался согласно критериям ВНОК 2007 г. Для оценки тяжести сердечной

недостаточности использовалась классификация Killip. Острая левожелудочковая недостаточность (кардиогенный шок и отек легких) верифицировалась по клиническим, рентгенологическим и эхокардиографическим данным.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. В первую группу вошли 90 пациентов с неосложненным ИМ (средний возраст $(55,4 \pm 1,4)$ года). Во вторую группу включено 63 пациента с ИМ, осложненным ОШН (средний возраст $(61,6 \pm 1,5)$ года), из них 48 больных были с отеком легких (ОЛ) и 15 с кардиогенным шоком (КШ). Острофазовые белки-реактанты острого воспаления исследовали в сыворотке крови у 97 пациентов ($(57,9 \pm 1,06)$ года) с диагнозом «инфаркт миокарда», полученной на 1, 7 и 14-е сут от возникновения заболевания. Из них 57 человек с неосложненным ИМ ($(52,6 \pm 2,6)$ года), 40 человек с осложненным ИМ ($(61,1 \pm 1,8)$ года): 30 с ОЛ и 10 с КШ. В качестве контрольной группы использовали сыворотку крови 16 практически здоровых мужчин-добровольцев сравнимого возраста ($(53,3 \pm 2,2)$ года), не имевших в анамнезе ишемической болезни сердца.

Концентрацию ЛФ определяли при помощи твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Концентрации МГ и АТр изучали при помощи низковольтного ракетного иммуноэлектрофореза [1]. При проведении анализов использовались аппаратура и программное обеспечение фирмы Bio-Rad (США).

Для создания первичной базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Office Excel 2003. Статистическую обработку результатов проводили при помощи сертифицированной программы биостатистики InStat II (Sigma, США). Результаты представлены в виде выборочного среднего M и стандартной ошибки среднего m , n — объем анализируемой выборки, p — достигнутый уровень значимости. Сравнение относительных величин, характеризующих отдельные выборки, определение достоверности их различия проводилось вычислением средних ошибок и критерия Стьюдента (различия считались достоверными при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Из литературных источников известно, что при ИМ в результате общевоспалительной реакции отме-

чается повышение в крови белков острой фазы воспаления [14, 16]. В большинстве исследований изучались С-реактивный белок, фибриноген, миоглобин. В настоящем исследовании детально изучено изменение других воспалительных острофазовых белков, а именно МГ, АТр, ЛФ.

Установлено, что у больных с неосложненным ИМ наблюдалось статистически значимое снижение концентрации МГ по сравнению с группой контроля ($(1,39 \pm 0,11)$ против $(1,90 \pm 0,13)$ г/л; $p < 0,05$). На 7-е и 14-е сут отмечалось постепенное нарастание концентрации МГ, но так и не достигающее на 14-е сут контрольных значений ($(1,70 \pm 0,18)$ против $(1,90 \pm 0,13)$ г/л) (таблица).

При ИМ, осложненном тяжелой ОСН 3—4-го функционального класса, уровень МГ в 1-е сут заболевания был ниже, чем в группе контроля, но выше, чем в группе больных с неосложненным ИМ (таблица). При осложненном ИМ уровень МГ был в основном снижен за счет подгруппы пациентов с КШ по сравнению с группой контроля ($(1,31 \pm 0,11)$ против $(1,90 \pm 0,13)$ г/л; $p < 0,01$), что соответствовало значениям группы больных с неосложненным ИМ ($(1,31 \pm 0,11)$ и $(1,39 \pm 0,11)$ г/л) (таблица). Вместе с тем в подгруппе больных с отеком легких концентрация МГ в 1-е сут соответствовала контрольным значениям ($(1,89 \pm 0,14)$ и $(1,90 \pm 0,13)$ г/л соответственно), но была достоверно выше, чем в группе больных с неосложненным ИМ и КШ (таблица). У больных с КШ на 7-е и 14-е сут ИМ наблюдалось постепенное повышение уровня МГ и показатели данной подгруппы были равны показателям группы больных с неосложненным ИМ (таблица). В подгруппе с ОЛ изменения концентрации МГ на 7-е и 14-е сут не происходило, они были равны группе контроля и оставались неизменными на протяжении всего периода наблюдения (таблица).

По данным литературы известно, что при остром неосложненном ИМ наблюдается понижение МГ [11, 18], это нашло подтверждение и в настоящем исследовании. Кроме того, установлено более выраженное его снижение при тяжелой ОСН — кардиогенном шоке. Вместе с тем при другой форме ОСН — отеке легких — изменений концентрации МГ не обнаружено, что не нашло объяснения и в литературе.

Концентрация АТр в группе неосложненного ИМ статистически значимо не отличалась от показателей контрольной группы и существенно не изменялась на 7-е и 14-е сут заболевания (таблица). У больных с осложненным ИМ в 1-е сут значения АТр соответствовали показателям контрольной группы и группе больных с неосложненным ИМ (таблица). При этом в подгруппе КШ установлено статистически не значимое снижение его концентрации в 1-е сут ИМ в сравнении с контрольной группой и группой больных с неосложненным ИМ ($(1,66 \pm 0,18)$ г/л против $(1,94 \pm 0,12)$ и $(1,88 \pm 0,13)$ г/л соответственно). По мере заживления ИМ при КШ отмечалось постепенное повышение концентрации АТр, достигающее на 14-е сут значений неосложненного ИМ (таблица). У больных с отеком легких концентрация АТр на всех этапах исследования не отличалась от контрольных значений и показателей группы больных с неосложненным ИМ (таблица).

Таким образом, в настоящем исследовании не установлено значимых изменений АТр (как при неосложненном ИМ), так и ИМ, осложненном тяжелой ОСН (таблица). Следовательно, АТр, служащий маркером заболевания легких, не является прогностическим тестом для диагностики ИМ и его осложнений.

Некоторые реактанты острой фазы при инфаркте миокарда ($M \pm m$)

Показатель; период	Контроль ($n = 16$)	Неосложненный ИМ ($n = 57$)	Осложненный ИМ ($n = 40$)	Отек легких ($n = 30$)	Шок ($n = 10$)
МГ, г/л; 1-е сут	$1,90 \pm 0,13$	$1,39 \pm 0,11^*$	$1,69 \pm 0,11$	$1,89 \pm 0,14$	$1,31 \pm 0,11^{**}$
АТр, г/л; 1-е сут	$1,94 \pm 0,12$	$1,88 \pm 0,13$	$1,92 \pm 0,11$	$2,10 \pm 0,14$	$1,66 \pm 0,18$
ЛФ, г/л; 1-е сут	$0,82 \pm 0,12$	$1,54 \pm 0,22^*$	$1,46 \pm 0,13^*$	$1,52 \pm 0,15^*$	$1,33 \pm 0,14^*$
МГ, г/л; 7-е сут		$1,44 \pm 0,11^*$	$1,72 \pm 0,11$	$1,91 \pm 0,14$	$1,44 \pm 0,16^*$
АТр, г/л; 7-е сут		$2,04 \pm 0,20$	$2,03 \pm 0,15$	$2,14 \pm 0,17$	$1,84 \pm 0,14$
ЛФ, г/л; 7-е сут		$1,09 \pm 0,15$	$1,12 \pm 0,13$	$1,35 \pm 0,15^*$	$0,91 \pm 0,16$
МГ, г/л; 14-е сут		$1,70 \pm 0,18$	$1,79 \pm 0,13$	$1,93 \pm 0,16$	$1,70 \pm 0,41$
АТр, г/л; 14-е сут		$2,08 \pm 0,24$	$2,06 \pm 0,14$	$2,19 \pm 0,16$	$2,00 \pm 0,19$
ЛФ, г/л; 14-е сут		$1,23 \pm 0,12^*$	$0,90 \pm 0,13$	$1,14 \pm 0,14$	$0,78 \pm 0,20$

Примечание. *n* — количество пациентов.

* Достоверные отличия ($p < 0,05$) от показателей контрольной группы.

** Достоверные отличия ($p < 0,01$) от показателей контрольной группы.

Лактоферрин в 1-е сут развития ИМ был достоверно увеличен практически в 2 раза по сравнению с контрольными значениями при неосложненном ИМ ($(1,54 \pm 0,22)$ против $(0,82 \pm 0,12)$ г/л; $p < 0,05$) и осложненном ИМ ($(1,46 \pm 0,13)$ против $(0,82 \pm 0,12)$ г/л, $p < 0,05$). У больных с осложненным ИМ в 1-е сут отмечались более низкие значения ЛФ, чем в группе больных с неосложненным ИМ (см. таблицу). Причем у больных с ОЛ наблюдалось статистически значимое повышение показателей по сравнению с группой контроля в 1-е сут ($(1,52 \pm 0,15)$ против $(0,82 \pm 0,12)$ г/л; $p < 0,05$). Также у больных с ОЛ остаются высокими показатели и на 7-е сут по сравнению с группой контроля ($(1,35 \pm 0,15)$ против $(0,82 \pm 0,12)$ г/л; $p < 0,05$). В данной подгруппе высокие показатели ЛФ сохраняются и на 14-е сут, но так и не достигающие показателей контрольной группы (см. таблицу). Хотя наблюдается некоторая тенденция к снижению показателей у данных больных (см. таблицу). При этом отмечено более существенное снижение ЛФ в 1-е сут у больных с кардиогенным шоком ($(1,33 \pm 0,14)$ г/л) по сравнению с контрольной группой ($(0,82 \pm 0,12)$ г/л; $p < 0,05$). В данной подгруппе показатели ЛФ постепенно снижались лишь на 7-е сут по мере рубцевания ИМ, а на 14-е сут практически достигали показателей контрольной группы (см. таблицу). Самые высокие показатели в сравнении с группой контроля на 14-е сут оставались у неосложненной группы пациентов ($(1,23 \pm 0,12)$ против $(0,82 \pm 0,12)$ г/л; $p < 0,05$) (см. таблицу).

Известно также, что МГ является одним из наиболее многофункциональных белков крови. В нативном состоянии он способен присоединять и транспортировать многие цитокины (интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухолей, стимулины, ингибины и факторы роста) [2, 7, 9]. Это позволяет макроглобулину регулировать значительную часть функций организма, связанных с системой крово- и лимфообращения. **Понижение концентрации** наблюдается при инфаркте миокарда, так как концентрация МГ, активно расходоуемого на связывание выбрасываемых в циркуляцию протеиназ [11, 18], остается значительно сниженной в течение всего периода наблюдений, это заметно на

примере кардиогенного шока. Наконец, при наличии отека легкого наблюдается более медленный оборот МГ в циркуляции.

Также при ИМ доминирует стимуляция биосинтеза негативных реактантов острой фазы воспаления и блокада синтеза ряда позитивных, что косвенно подтверждается отсутствием достоверных изменений уровней такого позитивного реактанта острой фазы воспаления, как АТр. Некоторые авторы считают АТр перспективным маркером ИМ [15, 17], однако его повышение у 30% больных нивелируется сниженными уровнями у других пациентов [12], следовательно, АТр не может быть достаточно надежным диагностическим показателем. Не статистически значимое снижение АТр при кардиогенном шоке на 1-е сут объясняется, вероятно, изначальным дефицитом либо следствием интенсивного «расходования» всех находящихся ингибиторов на нейтрализацию значительного количества ферментов, выделяющихся в систему кровообращения из некротических зон, возникающих в сердечной мышце при ИМ [6].

Заключение

ЛФ достаточно чувствительно реагирует на наличие ИМ на 1-е сут заболевания. При этом ЛФ реализует свою функцию хемокина — активацию хемотаксиса, участие в ремоделировании новообразованных рубцовых тканей, замещающих дефект при ИМ [14, 16], а высокие уровни ЛФ при отеке связаны не столько с ИМ, сколько с развитием процессов, сопутствующих подобным осложнениям, в частности с компенсацией дефицита АТр у ряда больных, склонных к развитию легочной патологии [12]. Высокие уровни ЛФ на фоне значительно сниженного содержания МГ в 1-е сут обычно сопровождают кардиогенный шок. Также высокие уровни ЛФ при отеке легкого связаны не столько с ИМ, сколько с развитием процессов, сопутствующих подобным осложнениям, а именно, проникая через гистогематические барьеры в очаг некроза, он регулирует явления апоптоза за счет своих антиоксидантных свойств, защищает уцелевшие ткани от микроорганизмов. Таким образом, он является дополнительным маркером развития патологического процесса в сосудистом русле.

Следовательно, у больных с Q-образующим ИМ имеется выраженное снижение МГ в острой фазе при кардиогенном шоке, а повышенные концентрации ЛФ и неизменные МГ на 1—7-е сут выявлены у больных с ИМ, осложненным отеком легких.

Литература

1. Зорин Н.А., Жабин С.Г., Лыкова О.Ф. и др. Белки плазмы и сыворотки крови доноров // Клинич. и лаб. диагностика. 1992. № 9—10. С. 13—15.
2. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г. Универсальный регулятор — α_2 -макроглобулин (обзор литературы) // Клинич. и лаб. диагностика. 2004. № 11. С. 18—22.
3. Клинические рекомендации. Кардиология / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 640 с.
4. Козлов К. Ишемическая болезнь сердца. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. 351 с.
5. Сторожакова Г.И., Горбаченкова А.А. Руководство по кардиологии. В 3 т. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 672 с.
6. Akasaka Y., Morimoto N., Ishikawa Y. et al. Myocardial apoptosis associated with the expression of proinflammatory cytokines during the course of myocardial infarction // Mod. Pathol. 2006. Apr. № 19 (4). P. 588—598.
7. Birkenmeier G. Targetting of the proteinase inhibitor and immune modulatory function of alpha-2-macroglobulin // Mod. Asp. Immunobiol. 2001. V. 2. P. 32—36.
8. Biswas S., Ghoshal P.K., Mandal S.C., Mandal N. Relation of anti- to pro-inflammatory cytokine ratios with acute myocardial infarction // Korean J. Intern Med. 2010. Mar. № 25 (1). P. 44—50.
9. Bode J.G., Fischer R., Haussinger D. et al. The inhibitory effect of IL-1 beta on IL-6-induced alpha 2-macroglobulin expression is due to activation of NF-kappa B // J. Immunol. 2001. Aug. 1. № 167 (3). P. 1469—1481.
10. Brasier A.R. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signaling pathway mediating vascular inflammation // Cardiovasc. Res. 2010. May. 1. № 86 (2). P. 211—218.
11. Cleutjens J.P., Creemers E.E. Integration of concepts: cardiac extracellular matrix remodeling after myocardial infarction // J. Card. Fail. 2002. Dec. № 8 (6 Suppl.). P. S344—S348.
12. Corda L., Vizzardi E., De Cicco G. Left ventricular pseudoaneurysm and alpha1-antitrypsin enzyme deficiency: Another pathological correlation // Int. J. Cardiol. 2010 (in press), corrected proof, available online Mar. 30.
13. Correia L.C., Andrade B.B., Borges V.M. et al. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes // Clin. Chim. Acta. 2010. Apr. V. 2, № 411 (7—8). P. 540—545.
14. Elmas E., Lang S., Dempfle C.E. et al. High plasma levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and interleukin-8 (IL-8) characterize patients prone to ventricular fibrillation complicating myocardial infarction // Clin. Chem. Lab. Med. 2007. № 45 (10). P. 1360—1365.
15. Engstrom G., Hedblad B., Tyden P., Lindgarde F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with increased incidence of heart failure: a population-based cohort study // Atherosclerosis. 2009. Feb. 202(2). P. 617—622.
16. Frangogiannis N.G. Chemokines in the ischemic myocardium: from inflammation to fibrosis // Inflamm. Res. 2004. Nov. № 53 (11). P. 585—595.
17. Nordestgaard B.G., Adourian A.S., Freiberg J.J. et al. Risk factors for near-term myocardial infarction in apparently healthy men and women // Clin. Chem. 2010. Apr. № 56 (4). P. 559—567.
18. Schulz S., Birkenmeier G., Schagdarsurengin U. et al. Role of LDL receptor-related protein (LRP) in coronary atherosclerosis // Int. J. Cardiol. 2003. Dec. № 92 (2—3). P. 137—144.

Поступила в редакцию 22.12.2011 г.

Утверждена к печати 05.03.2012 г.

Сведения об авторах

К.П. Белоконева — очный аспирант кафедры терапии НГИУВ Минздравсоцразвития России (г. Новокузнецк).

Н.А. Бичан — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии НГИУВ Минздравсоцразвития России (г. Новокузнецк).

Для корреспонденции

Белоконева Кристина Петровна, тел. 8-960-918-1686; e-mail: kri2295@yandex.ru