



Оценка эффективности тромболитической терапии при инфаркте миокарда в зависимости от уровней белков острой фазы

К. П. Белоконева

Медицинский центр «Здоровое поколение», г. Новокузнецк

Цель исследования: изучить уровни белков острой фазы воспаления в сыворотке крови у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ).

Материалы и методы. Исследовано содержание белков острой фазы — α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТр) и лактоферрина (ЛФ) — в сыворотке крови 97 пациентов с крупноочаговым ИМ, в качестве контроля использовали сыворотку крови 26 практически здоровых мужчин-добровольцев. Исследование проводилось на 1-е, 7-е и 14-е сутки развития ИМ.

Результаты. У пациентов после проведения тромболитической терапии (ТЛТ) отмечались более низкие показатели белков острой фазы по сравнению с не получившими ТЛТ, в 1-е и 7-е сутки ИМ эти различия были статистически значимыми. Показатели α_2 -МГ в обеих группах к 7-м и 14-м суткам повысились, но остались ниже нормы. Содержание α_1 -АТр также все время повышалось, однако в группе ТЛТ осталось ниже нормы, а у не получивших ТЛТ больных превысило контрольное значение. Концентрация ЛФ в группе ТЛТ в ходе наблюдения повышалась и уже к 7-му дню от ИМ стала выше нормы, а в группе без ТЛТ она к 7-му дню повысилась, а к 14-му вновь понизилась почти до исходного значения, но оставалась выше нормы.

Заключение. Исследование сывороточной концентрации белков острой фазы может применяться для оценки эффективности тромболитических препаратов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, белки острой фазы, тромболитическая терапия.



Evaluating the Relationship between Acute-Phase Protein Levels and the Efficacy of Thrombolytic Therapy in Myocardial Infarction Patients

К. П. Belokoneva

Healthy Generation Medical Center, Novokuznetsk

Objective of the Study: To evaluate acute-phase serum protein levels in myocardial infarction (MI) patients.

Materials and Methods: Acute-phase serum protein levels— α_2 -macroglobulin (α_2 M), α_1 -antitrypsin (α_1 -AT), and lactoferrin (LF) — were studied in 97 patients with large MIs. The control serum was taken from 26 apparently healthy male volunteers. Measurements were made on days 1, 7, and 14 after MI.

Study Results: Compared with patients who did not receive thrombolytic therapy (TLT), those who were given thrombolytic agents had lower acute-phase protein levels; on days 1 and 7 after MI these differences were statistically significant. In both groups, α_2 M levels increased by days 7 and 14, but were still below normal; α_1 -AT levels increased progressively, but were below normal in the TLT group and above the control values in the non-TLT group. LF levels increased constantly in the TLT group and exceeded the normal range by day 7 after MI, while in the non-TLT group they increased by day 7 and subsequently returned almost to baseline levels by day 14, but were still above normal.

Conclusion: Acute-phase serum protein levels can be used to assess the efficacy of thrombolytic agents.

Keywords: myocardial infarction, acute-phase proteins, thrombolytic therapy.

Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из самых распространенных причин смерти и инвалидизации населения. Среди факторов, влияющих на продолжительность жизни и смертность при ИМ, наиболее серьезные — острая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца и повторные коронарные атаки. У пациентов с ОКС и признаками сердечной недостаточности риск смерти в условиях стационара увеличивается в 4 раза.

Кардиогенный шок, согласно разным данным, наблюдается у 5–20% больных ИМ [1]. Летальность при нем остается высокой и находится в пределах 40–60%.

Раннее выявление предвестников острой сердечной недостаточности, своевременная ее коррекция в настоящее время становятся весьма актуальными задачами. Кроме того, имеют большое научно-прикладное значение особенности острой сердечной недостаточности, механизмы ее регуляции. Некроз кардиомиоцитов и выброс протениназ в циркуляцию приводят к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся активацией синтеза цитокинов, хемокинов, факторов роста, белков острой фазы [1–4]. Однако большинство современных исследователей акцентируют внимание на изменениях цитокинового профиля

без учета уровней белков [4–7], синтез которых стимулируется цитокинами, а также без учета осложнений ИМ [8]. В результате общей воспалительной реакции отмечается повышение или снижение в крови концентраций белков острой фазы воспаления. Нами детально изучено их изменение у больных с ИМ.

Цель исследования: изучить уровни белков острой фазы воспаления в сыворотке крови у пациентов с ИМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе кардиологического отделения № 1 МБЛПУ «Городская клиническая больница № 1» г. Новокузнецка в период с 2008 по 2012 г. Белки острой фазы исследовали в сыворотке крови, полученной в 1-е, 7-е и 14-е сутки от возникновения заболевания, у 97 пациентов (средний возраст — $58,5 \pm 1,06$ года). Из них 57 человек были с неосложненным ИМ, 40 человек — с осложненным острой сердечной недостаточностью: 30 — с отеком легких и 10 — с кардиогенным шоком. В качестве контроля использовали сыворотку крови 26 практически здоровых мужчин-добровольцев сравнимого возраста ($53,3 \pm 2,2$ года), не имевших в анамнезе ИБС.

Уровни α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) и α_1 -антитрипсина (α_1 -АТр) в сыворотке крови оценивали методом низковольтного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием моноспецифических поликлональных кроличьих антисывороток против данных белков. Концентрацию лактоферрина (ЛФ) определяли при помощи твердофазного ИФА с применением наборов тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Тромболитическая терапия (ТЛТ) была проведена 29 больным (29,9%), включенным в исследование (19 — стрептокиназой в дозе 1,5 млн Ед, 10 — тканевым активатором плазминогена, тенектоплазой (Метализе) в дозе 50 мг) по стандартным схемам, рекомендованным ВНОК. Показания и противопоказания для ТЛТ определяли по критериям ВНОК. ТЛТ проведена 11 пациентам с неосложненным ИМ и 18 с ИМ, осложненным острой сердечной недостаточностью.

Временным стандартом для проведения ТЛТ являлся срок до 6 часов от начала клиники ОКС. Средние сроки госпитализации больных, получивших ТЛТ, в нашем исследовании составили $4,4 \pm 1,3$ часа. У 18 (62,1%) пациентов ТЛТ проведена на догоспитальном этапе кардиологическими бригадами скорой помощи.

Анализ данных проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 6.0 и с помощью сертифицированной программы биостатистики InStat II (Sigma, США). Вычисляли среднее арифметическое значение (M), выборочное стандартное отклонение (STD) и ошибку средней арифметической величины (m). Данные в таблице представлены в виде $M \pm m$.

Все полученные результаты проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В случае, когда закон распределения измеряемых величин можно было считать нормальным, использовали t-критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, применяли непараметрический тест Манна — Уитни (U-тест) для независимых совокупностей и T-тест Вилкоксона для попарно связанных выборок. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов после проведения ТЛТ в 1-е сутки ИМ отмечались статистически значимо более низкие показатели

белков острой фазы по сравнению с не получившими ТЛТ. Следовательно, ТЛТ интенсивно подавляет происходящее воспаление в миокарде в течение первых часов (острейшего периода ИМ) и суток развития ИМ (табл.).

На 7-е сутки ИМ в группе ТЛТ уровень α_2 -МГ был ниже, чем у больных, не получивших ТЛТ, но эта разница не была статистически значимой. На 14-сутки наблюдения у пациентов двух групп различий в показателях по уровню α_2 -МГ не наблюдалось.

После проведения ТЛТ на 7-е сутки отмечали более низкие показатели белков острой фазы, чем при отсутствии ТЛТ, при этом различия в концентрациях α_1 -АТр и ЛФ были статистически значимы (в обоих случаях $p = 0,03$). Это связано с тем, что в остром периоде ИМ возрастают уровни неспецифических показателей некроза и асептического воспаления, получивших название биохимических маркеров воспаления.

На 14-е сутки в группе ТЛТ уровни α_1 -АТр и ЛФ повысились, но содержание α_1 -АТр все еще было меньше контрольных значений, а ЛФ на всех этапах наблюдения оставалось выше нормы. У пациентов, которым ТЛТ не проводили, концентрация α_1 -АТр на 14-е сутки была повышена и превышала значения группы контроля ($p < 0,05$). Уровень ЛФ в данной группе на 14-е сутки наблюдения снизился, но оставался выше нормы ($p < 0,05$).

У больных, не получивших ТЛТ, в 1-е сутки ИМ концентрации α_2 -МГ и α_1 -АТр были статистически значимо снижены по сравнению с таковыми на 7-е и 14-е сутки (во всех случаях $p < 0,05$). Это связано с тем, что в 1-е сутки заболевания подавляется иммунологический статус больного с крупноочаговым ИМ.

Уровень ЛФ в 1-е сутки ИМ в группе не получивших ТЛТ также был снижен по сравнению с таковым в этой группе на 7-е сутки, несмотря на то, что ЛФ — быстро реагирующий на воспаление белок острой фазы. Возможно, это связано с объемом поражения миокарда, с молниеносным развитием иммунологических механизмов в миокарде. Показатели ЛФ на 14-е сутки ИМ у больных, которые не получали ТЛТ, были почти равны таковым в 1-е сутки.

Это объясняется тем, что в 1-е сутки ИМ происходит подавление иммунологических механизмов в миокарде, к 7-м суткам активизируются воспалительные механизмы в кардиомиоцитах, а к 14-м суткам при формировании рубца на месте некротизированной ткани миокарда происходит затухание всех процессов.

Таблица

Влияние тромболитической терапии (ТЛТ) на белки острой фазы воспаления у больных инфарктом миокарда (ИМ)

| Белки острой фазы воспаления | Группа контроля (n = 26) | 1-й день от ИМ | | 7-й день от ИМ | | 14-й день от ИМ | |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| | | Группа ТЛТ (n = 29) | Группа без ТЛТ (n = 68) | Группа ТЛТ (n = 29) | Группа без ТЛТ (n = 68) | Группа ТЛТ (n = 24) [^] | Группа без ТЛТ (n = 68) |
| α_2 -макроглобулин, г/л | $1,90 \pm 0,13$ | $0,52 \pm 0,40^{*,***}$ | $1,33 \pm 0,84^{***}$ | $1,55 \pm 0,14^{***}$ | $1,70 \pm 0,12^{\#}$ | $1,80 \pm 0,19$ | $1,80 \pm 0,14^{\#}$ |
| α_1 -антитрипсин, г/л | $1,94 \pm 0,12$ | $0,67 \pm 0,35^{*,***}$ | $1,68 \pm 0,1$ | $1,60 \pm 0,14^*$ | $2,23 \pm 0,13^{\#,***}$ | $1,84 \pm 0,16$ | $2,28 \pm 0,14^{\#,***}$ |
| Лактоферрин, мг/л | $0,82 \pm 0,12$ | $0,63 \pm 0,13^*$ | $1,10 \pm 0,12^{***}$ | $0,93 \pm 0,13^*$ | $1,30 \pm 0,12^{***}$ | $1,03 \pm 0,16$ | $1,11 \pm 0,12^{***}$ |

[^] Пять пациентов не дожили до 14-го дня от развития инфаркта миокарда.

[#] Отличие от значения в 1-е сутки и развития инфаркта миокарда статистически значимо ($p < 0,05$).

^{*} Отличие от группы больных, не получивших тромболитическую терапию, статистически значимо ($p = 0,03$).

^{**} Отличие от группы больных, не получивших тромболитическую терапию, статистически значимо ($p = 0,02$).

^{***} Отличие от группы контроля статистически значимо ($p < 0,05$).


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, получивших тромболитическую терапию (ТЛТ), отмечали более низкие уровни α_1 -антитрипсина и лактоферрина на всех этапах исследования и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) на 1-е и 7-е сутки развития инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с пациентами, не получившими ТЛТ. Исключением стали показатели α_2 -МГ на 14-е сутки

наблюдения: они были примерно одинаковыми у больных обеих групп. Это объясняется тем, что к 14-м суткам ИМ происходит затухание всех процессов, так как формируется рубец на месте некроза.

Исследование сывороточной концентрации белков острой фазы воспаления может применяться для оценки эффективности тромболитических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akasaka Y., Morimoto N., Ishikawa Y., Fujita K. et al. Myocardial apoptosis associated with the expression of proinflammatory cytokines during the course of myocardial infarction. *Mod. Pathol.* 2006; 19(4): 588–98.
2. Зорин Н. А., Зорина В. Н., Зорина Р. М., Левченко В. Г. Универсальный регулятор — α_2 -макроглобулин (обзор литературы). *Клин. и лабор. диагностика.* 2004; 11: 18–22. [Zorin N. A., Zorina V. N., Zorina R. M., Levchenko V. G. Universal'nyi regul'yator — α_2 -makroglobulin (obzor literatury). *Klin. i labor. diagnostika.* 2004; 11: 18–22. (in Russian)]
3. Biswas S., Ghoshal P. K., Mandal S. C. Relation of anti- to pro-inflammatory cytokine ratios with acute myocardial infarction. *Korean J. Intern. Med.* 2010; 25(1): 44–50.
4. Brasier A. R. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2010; 86(2): 211–18.
5. Cleutjens J. P., Creemers E. E. Integration of concepts: cardiac extracellular matrix remodeling after myocardial infarction. *J. Card. Fail.* 2002; 8(6 suppl.): S344–8.
6. Elmas E., Lang S., Dempfle C. E., Kälsch T., Hannak D., Sueselbeck T. 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): 1360–5.
7. Schulz S., Birkenmeier G., Schagdarsurengin U. Role of LDL receptor-related protein (LRP) in coronary atherosclerosis. *Int. J. Cardiol.* 2003; 92(2–3): 137–44.
8. Bode J. G., Fischer R., Häussinger D., Graeve L., Heinrich P. C., Schaper F. 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; 167(3): 1469–81. 

Библиографическая ссылка:

Белоконева К. П. Оценка эффективности тромболитической терапии при инфаркте миокарда в зависимости от уровней белков острой фазы // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 66–68.

Citation format for this article:

Belokoneva K. P. Evaluating the Relationship between Acute-Phase Protein Levels and the Efficacy of Thrombolytic Therapy in Myocardial Infarction Patients. *Doctor.Ru.* 2018. 4(148): 66–68.