

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЙ АНТИТЕЛ К CHLAMYDIA PNEUMONIAE И ОСТРОФАЗОВЫХ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Пищухина А.М., Дедов А.В., Панова Т.Н.

Астраханская государственная медицинская академия

Резюме

Работа предпринята с целью установить клинико-диагностическое значение определений антител к Chlamydia pneumoniae (АТСП) классов Ig A, G, M и острофазовых белков сыворотки крови при ОКС. У 91 больного ОКС в возрасте от 35 до 70 лет (в среднем $54,74 \pm 0,89$ лет), находившихся на стационарном лечении, исследовали динамику специфических АТСП IgM, IgA, IgG и острофазовых показателей С-реактивного протеина (СРП) и фибриногена (Ф) сыворотки крови на 1-й, 14-й и 27-й дни заболевания. Больные были поделены на 2 группы: с подъемом сегмента ST (ОКС_ST1) и без подъема сегмента ST (ОКС_ST0). Специфические АТСП определяли методом иммуноферментного анализа с тест-системами SeroCP™ IgG, IgA, IgM ELISA фирмы «Savyon» (Израиль) с оценкой концентрации в единицах оптической плотности (е.о.п.).

У больных группы ОКС_ST1 обнаружено повышение титров АТСП - IgM, СРП (5,6 мг/л) и Ф (4,7г/л), более тяжелое течение заболевания с исходом в ИМ в 100% случаев, чаще встречались осложнения. У больных группы ОКС_ST0 признаков активной хламидийной инфекции не выявлено, повышение СРП (2,5мг/л) и Ф (3,7г/л) было менее значительным, исход в ИМ составлял около 50%.

Определение АТСП и острофазовых белков СРП, Ф у больных ОКС позволяет проводить его дифференциальную диагностику, прогнозировать развитие осложнений и исходов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, антитела к Chlamydia pneumoniae, С-реактивный протеин, фибриноген.

Одним из важнейших звеньев патогенеза атеросклероза, а, следовательно, ИБС, является хроническое, вялотекущее воспаление сосудистой стенки [7]. Воспалительная реакция может способствовать возникновению надрывов и эрозий на поверхности атеросклеротической бляшки с развитием острых коронарных синдромов (ОКС). [8]. В связи с этим активно обсуждается связь сердечно-сосудистых заболеваний с хроническими инфекциями. Chlamydia pneumoniae (CP) – наиболее вероятный кандидат на роль пускового механизма дестабилизации бляшки, происходящего при острых коронарных синдромах. Участие хламидийной инфекции в атерогенезе является гипотезой, которая может изменить сам подход к лечению ИБС [3, 2, 4]. Наше внимание привлек ОКС – форма ИБС, представляющая собой важную проблему здравоохранения в большинстве развитых стран мира и являющаяся причиной большого числа госпитализаций, в том числе с летальным исходом [1, 5, 6].

Целью настоящего исследования было установить клинико-диагностическое значение определений антител к Chlamydia pneumoniae (АТСП) классов IgM, A, G и острофазовых белков сыворотки крови при ОКС.

Материал и методы

Специфические АТСП – IgM, IgA, IgG – определялись в крови у 91 мужчины с ОКС в возрасте от 35 до 70 лет, в среднем – $54,74 \pm 0,89$ лет, находившихся на стационарном лечении в 1-м кардиологическом отделении НПМК “Экологическая медицина” и кардиологическом отделении ГКБ №3 г. Астрахани. Все больные были обследованы согласно соответствующим стандартам и поделены на 2 подгруппы ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС_ST1) и без (ОКС_ST0).

Забор крови производили в динамике на 1-й, 14-й и 27-й дни заболевания. В качестве контроля использовали кровь от 50 доноров- мужчин в возрасте 30 - 56 лет.

Определение специфических АТСП проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем SeroCP™ IgG, IgA, IgM ELISA фирмы «Savyon» (Израиль), с оценкой концентрации в единицах оптической плотности (е.о.п.).

Результаты

На рис. 1 представлены данные определения АТСП. Видно, что различия между донорами и больными ОКС по уровню IgM практически отсутствовали ($0,24 \pm 0,02$ е.о.п. и $0,23 \pm 0,02$ е.о.п., $p > 0,2$), тогда как в

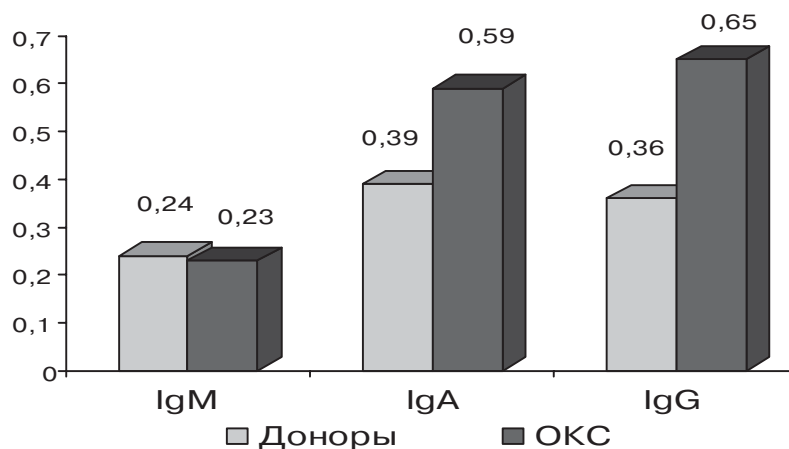


Рис. 1. Уровни антител к *Chlamydia pneumoniae* (АТСП) у больных ОКС и здоровых доноров (е.о.п.)

отношении IgA и IgG они были высоко достоверными: $0,59 \pm 0,06$ е.о.п. и $0,39 \pm 0,03$ е.о.п. ($p < 0,05$); $0,65 \pm 0,10$ е.о.п. и $0,36 \pm 0,02$ е.о.п., ($p < 0,05$) соответственно. Донорские показатели соответствуют низким титрам АТСП, поэтому доноров можно отнести к группе «серонегативных» лиц. По-видимому, у большинства больных ОКС не было активной хламидийной инфекции (нормальный IgM), однако имелись признаки перенесенной инфекции СР. На это указывают высокие титры АТСП IgG, которые, как известно, персистируют в течение долгого времени и понижаются очень медленно. По этому показателю большая часть больных ОКС – «серопозитивные». Персистирующие уровни АТСП IgA обычно рассматриваются как сигнал хронической инфекции, что, по-видимому, имеет место у значительной части больных с ОКС.

Нами был проведен анализ особенностей клиники ОКС у больных, отличающихся по уровням, соответственно АТСП IgA, IgG и IgM. При этом сравнивались группы из 20 больных ОКС с максимальным ($1,232 \pm 0,14$ е.о.п.) и с минимальным ($0,169 \pm 0,01$ е.о.п.) уровнями соответствующих антител (Ig max-min).

Высокий уровень IgA ассоциировался с более высокой частотой осложнений 1-й, 2-й и 3-й групп (по данным клинико-инструментальных методов обследования), соответственно составляя $47 > 29\%$, $33 > 12\%$, $7 > 0\%$ по сравнению с подгруппой IgA min ($p > 0,05$). Только у больных ОКС с IgA max встречались такие тяжелые осложнения как перикардит, шок, коллапс, клиническая смерть и т.д. Весьма важным представляется большая выраженность атеросклероза сосудов головного мозга, больший ФК НК по NYHA ($1,5 \pm 0,16 > 1,1 \pm 0,1$, $p < 0,05$). При высоком уровне IgA гораздо чаще наблюдался ИМ передней локализации ($73\% > 52$, $p \geq 0,05$) который, как известно, ассоциируется с выраженным атеросклерозом передней коронарной артерии. У больных с IgAmax

чаще наблюдались разнообразные нарушения ритма и проводимости, гипертрофии желудочков (ЭКГ). На эхокардиограммах у данной категории больных чаще имелась гиперкинезия миокарда левого желудочка, и более низкие показатели фракции выброса. Чаще регистрировались кальциноз аортальных клапанов и дополнительные эхо-сигналы на аорте ($50\% > 14\%$, $p < 0,05$). Наконец, у больных с IgAmax обнаружены более высокие цифры СОЭ ($14,6 \pm 5,06 > 6,8 \pm 1,8$ мм/ч, $p > 0,05$) и степень лейкоцитоза ($9,8 \pm 0,94 > 6,9 \pm 0,72 \cdot 10^{12}/л$, $p < 0,05$). Показательно, что при высоком уровне АТСП IgA концентрация такого острофазового показателя как С-реактивный протеин составила $5,35 \pm 2,7$ мг/л, а при низком – $1,15 \pm 0,7$ мг/л ($p > 0,05$). Аналогично изменялся уровень фибриногена А ($4,12 \pm 0,37 > 3,5 \pm 0,17$ г/л, $p > 0,05$). Комплекс этих изменений указывает на значительную выраженность воспалительной реакции в данной подгруппе больных ОКС. В целом, высокий уровень IgA является «неблагоприятным» показателем, связанным с большей тяжестью ОКС. Сравнение лиц с ОКС с высокими и низкими уровнями АТСП IgG дает иную (по сравнению с IgA) картину. Мы обнаруживаем слабую негативную ассоциацию между АТСП IgG и осложнениями ОКС, распространенностью атеросклероза, отсутствием различий по преобладанию передних и задних ИМ (практически случаи распределились поровну). Что же касается лабораторных показателей липидного обмена и острофазовых белков сыворотки крови, то они близки в подгруппах с IgG max-min. В целом, уровень АТСП IgG представляется нам мало информативным показателем.

Сравнение подгрупп больных ОКС с максимальным и минимальным уровнями АТСП IgM (IgM max = $0,435 \pm 0,039$ е.о.п. и IgM min = $0,102 \pm 0,107$ е.о.п.) оказалось достаточно противоречивым. Были выявлены разнонаправленные тенденции в отношении распространенности атеросклеротическо-

Таблица 1

Острофазовые показатели и антитела к *Chlamydia pneumoniae* у больных с ОКС без подъёма сегмента ST (ОКС_ST0) и с подъёмом ST (ОКС_ST1)

Показатели (1- при поступлении, 2-при выписке)	ОКС_ST0 (n=62)	ОКС_ST1 (n=29)	Достоверность различий
Ig M 1, е. о. п.	0,214±0,02	0,267±0,04	p>0,05
Ig M 2, е. о. п.	0,229±0,02	0,352±0,05	p<0,05
Ig A 1, е. о. п.	0,598±0,07	0,56±0,13	p>0,05
Ig A 2, е. о. п.	0,616±0,07	0,497±0,1	p>0,05
Ig G 1, е. о. п.	0,636±0,11	0,666±0,22	p>0,2
Ig G 2, е. о. п.	0,602±0,09	0,617±0,17	p>0,2
Фибриноген 1, г/л	3,72±0,1	4,74±0,4	p<0,05
Фибриноген 2, г/л	3,76±0,16	4,08±0,37	p>0,05
СРБ1, мг/л.	2,5±1,19	5,6±1,6	p>0,05
СРБ2 мг/л	1±0,57	2,3±1,17	p>0,05

го процесса, наличия артериальной гипертензии, выраженности НК, нарушений ритма и проводимости, локализации поражений миокарда. Ферменты - маркеры деструкции миокарда были заметно выше в группе с IgM max. Так, АСТ повышалась более чем двукратно ($79,4 \pm 28,7 > 35,3 \pm 4,46$ МЕ/л, $p > 0,05$), а ЛДГ - более чем трехкратно ($451,4 \pm 129,1 > 129,1 \pm 42,9$ МЕ/л, $p < 0,05$). Установлен определенный параллелизм с уровнем фибриногена ($4,1 \pm 0,3 > 3,7 \pm 0,1$ г/л, $p > 0,05$) и С-реактивного протеина ($3,5 \pm 1,4 > 2,0 \pm 1,3$ мг/л, $p > 0,05$).

Нами было проведено сравнение двух основных подгрупп больных ОКС – без подъёма и с подъёмом сегмента ST.

У больных ОКС_ST1 встречались такие тяжелые осложнения как эпистенокардитический перикардит, отек легких, шок, развитие тромбов в камерах сердца, клиническая смерть ($p < 0,05$). В данной группе имелись более резко возникающие, «острые» изменения, которые можно назвать «катастрофой». При этом в большей степени нарушались показатели сократимости миокарда (КДО, КСО, ФИ). У больных ОКС_ST0 ($p < 0,05$) в 69% случаев, против 8% регистрируется гипокинезия миокарда. Большая выраженность лейкоцитоза ($10,7$ против $7,6 \cdot 10^{12}$ /л, $p < 0,05$), степень повышения СОЭ, АСТ ($p < 0,05$), ЛДГ ($p < 0,01$) подтверждает мнение о развитии острого состояния со значительным некрозом миокарда. Уровень СРБ был значительно выше при ОКС_ST1 ($5,6 \pm 1,6$) против $2,5 \pm 1,2$ мг/л при ОКС_ST0. Распространенность атеросклеротического процесса была несколько более выражена у лиц ОКС_ST0 группы, сочетаясь у больных с более высокими показателями бета-липопротеидов, холестерина ($p < 0,05$), триглицеридов. В 100% исходом ОКС_ST1 был ИМ, тогда как у больных подгруппы ОКС_ST0 примерно в равной степени регистрировался как ИМ, так и нестабильная стенокардия.

Особый интерес, конечно, вызывает динамика антител к СР при ОКС. В подгруппе ОКС_ST1 имелись

значительно более высокие, чем у доноров, показатели антител IgA и IgG, мало, однако, отличающиеся от подгруппы ОКС_ST0. Вместе с тем, антитела IgM в подгруппе ОКС_ST1 обнаруживались в большей концентрации и уровень их нарастал за 1 месяц наблюдения примерно в 1,5 раза, что приводило к статистически достоверным различиям с ОКС_ST0 ($p < 0,05$), (табл. 1).

У большинства больных ОКС имелись признаки перенесенной хламидийной инфекции. Но в группе ОКС_ST1 также имеются признаки, характерные для активной (острой или обострения хронической) инфекции, с быстрым нарастанием уровней IgM. Именно СР может участвовать в дестабилизации атеросклеротической бляшки и, благодаря этому, вызывать острые коронарные катастрофы. В группе больных ОКС_ST0 признаков активной инфекции не было.

Таким образом, наши данные подтверждают гипотезу об участии СР в патогенезе ИБС, указывая на важное значение перенесенной или активной инфекции в развитии ОКС.

Выводы

1. У пациентов с ОКС имеются повышенные, по сравнению с донорами, уровни АТСП классов IgA и IgG, указывающие на наличие перенесенной или хронической хламидийной инфекции.

2. У больных ОКС с подъёмом сегмента ST обнаружено повышение титров АТСП - IgM, СРП и Ф, более тяжелое течение заболевания с исходом в ИМ в 100% случаев, чаще встречались осложнения. У больных ОКС без подъёма сегмента ST признаков активной хламидийной инфекции не выявлено, повышение уровней белков острой фазы было менее значительным, исход в ИМ составлял около 50%.

3. Определение АТСП и острофазовых белков СРП, Ф у больных ОКС позволяет проводить его дифференциальную диагностику, прогнозировать развитие осложнений и исходов.

Литература

1. Внутренние болезни/Под ред.: Браунвальд Е., Иссельбахер К.Дж., Петерсдорф Р.Г. и др. – М., 1995.- т.5 - с.288-290.
2. Маянская С.Д., Куимов А.Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром // Российский кардиологический журнал. – 2001.- №2(28). – с.76-82.
3. Моисеев В., Павликова Е., Мерай И. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений // Врач. – 2003.-№3. – с.3-5.
4. Никитин Ю.П., О.В.Решетников, С.А.Курилович и др. Ишемическая болезнь сердца, хламидийная и хеликобактерная инфекции (популяционное исследование) // Кардиология. - 2000.- №8. – с.4-7.
5. Шалаев С.В. Острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST на ЭКГ: стратегия диагностики и лечения, основанная на степени риска // Consilium Medicum. – 2000. -том 2.- №11. - с.448-453.
6. Braunwald E., Gurfinkel E. Introduction. Advances in unstable angina: the role of low molecular weight heparins // Heart. - 1999; 82:Suppl 1:11.
7. Jitsuki K., Yamane K., Nakajima M. et al. Associations of Chlamydia pneumoniae infection and carotid intima-media wall thickness in Japanese Americans//Circ. J. - 2006 Jul; 70(7); 815-9.
8. Mallat Z., Heymes C., Ohan J. et al. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death // Atheroscler. Thromb. Vasc.Biol. -1999. -Vol.19. -P611-616.

Abstract

The study was aimed at identifying clinical diagnostics role of Chlamydia pneumoniae antibodies (ATCP), Ig A, G, M, and acute phase proteins in acute coronary syndrome (ACS). In 91 hospitalized ACS patients, aged 35-70 years (mean age 54, 74±0,89 years), serum levels of specific ATCP IgM, IgA, IgG, C-reactive protein (CRP), and fibrinogen (F) were measured at Days 1, 14, and 27. The participants were divided into two groups: with or without ST segment elevation (ACS_ST1 and ACS_ST0, respectively). Specific ATCP titers were measured by immuno-enzyme method (test systems SeroCP™ IgG, IgA, IgM ELISA, Savyon, Israel).

In ACS_ST1 group, ATCP IgM titers, CRP (5,6 mg/l) and F (4,7 mg/l) levels were increased, ACS clinical course was more severe, with myocardial infarction (MI) development in 100% patients; complications were more common. In ACS_ST0 group, no signs of active CP infection were observed; CRP (2,5 mg/l) and F (3,7 g/l) level increase was less prominent; MI developed in 50%.

ATCP, CRP, and F level measurement in ACS facilitated differential diagnostics, as well as complication and outcome prognosis.

Keywords: Acute coronary syndrome, atherosclerosis, coronary heart disease, Chlamydia pneumoniae antibodies, C-reactive protein, fibrinogen.

Поступила 27/11-2006