

Таблица 2
Соотношение ГАК инфицированных морских свинок через 18 часов после инфицирования и сроков их гибели

№ животного	Гемолитическая активность комплемента (ЕД)	Сроки гибели (сут)
1	85	8
2	75	7
3	75	9
4	75	11
5	70	13
6	65	10
7	60	16
8	55	18
9	45	нет гибели
10	40	нет гибели

нормальные значения (35-45 ЕД), тем вероятнее и скорее наступает гибель животного. И наоборот, у животного, продемонстрировавшего незначительное повышение

ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев Г.И. Основы иммунитета // Соросовский Образовательный журнал. – 1996. – №5. – С.4-10.
2. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лаб. дело. – 1981. – №8. – С.493-495.
3. Дадаева А.А., Сизикова Л.П., Чепурнов А.А. Штаммовые отличия репродукции вируса Эбола в перитонеальных макрофагах и эксплантатах аорты морских свинок // Вопр. вирусол. – 2004. – Т.49. №2. – С.11-17.
4. Игнатов С.Г., Драгунова С.Ф., Перелыгин В.В., А.А. Воробьев А.А. Роль комплемента в защите макроорганизма от бактерий // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 1987. – №5. – С.97-102.
5. Клейтман Е.И., Васильев Н.В. Неспецифические реакции организма на введение вакцин различной степени сложности. – Томск: Изд-во Томского университета, 1970. – 206 с.
6. Маянский А.Н., Куравская М.С., Пикуза О.И. и др. Опсоническая функция альтернативного пути активации комплемента: способ определения и клиническая характеристика // Иммунология. – 1982. – №3. – С.84-87.
7. Мешкова Р.Я. Иммунопрофилактика: Руководство для врачей. – Смоленск: СГМА, Русич. – 1999. – 256 с.
8. Соколов М.И., Синицкий А.А., Ремезов П.И. Вирусологические и серологические исследования при вирусных инфекциях. – Л.: Медицина, 1972. – 216 с.
9. Чепурнов А.А., Мерзликин Н.В., Рябчикова Е.И., Воробьева М.С. Получение очищенного вируса Эбола // Вопр. вирусол. – 1994. – Т.39. №6. – С.254-257.
10. Чепурнов А.А., Чернухин И.В., Терновой В.А. и др.

ГАК (55 ЕД), течение инфекционного процесса было не тяжелым, ректальная температура повысилась на второй волне инфекции. Гибель этого животного наступила позднее на 9-10 сут., чем у животных, у которых ГАК превысила 75 ЕД. Следовательно, величина показателей ГАК в крови инфицированных животных, может говорить о сроках гибели животного. Феномен «прогностического признака» при других вирусных инфекциях встречается в научной литературе. Так, например, при ВИЧ-инфекции предлагается использовать β -2-микроглобулина (неоптерин), как прогностический маркер сроков и вероятности летального исхода [15,16].

Научное объяснение феномену раннего реагирования (15-18 часов) системы комплемента крови в организме, инфицированном летальной инфекцией Эбола, приводящего к запуску иммуносупрессивных и деструктивных механизмов развития заболевания, приводящего к летальному исходу, возможно, позволило бы вмешаться в развитие инфекционного процесса лихорадки Эбола и влиять на благоприятный исход этого заболевания.

Попытка получения вакцины против лихорадки Эбола // Вопр. вирусол. – 1995. – Т.40. №6. – С.257-260.

11. Bertheussen K., Seljelid R. Receptors for complement on echinoid phagocytes. I. The opsonic effect of vertebrae sera on echinoid phagocytosis // Dev Comp Immunol. – 1982. – Vol.6. №3. – P.423-431.

12. Chepurnov A.A., Zubavichene N.M., Dadaeva A.A., Volchkov V.E. Influence of selective passages on the change of Ebola virus virulence // Abstracts of International Conference on Bacterial and Viral Virulence Factors. – Smolenice, Slovakia. – 2000, 24-28 Sep. – P.58.

13. Chepurnov A.A., Zubavichene N.M., Dadaeva A.A. Influence of selective passages on the change in Ebola virus properties // Infect. Dis. Rev. – 2001. – Suppl. 3. – P.30-36.

14. Kokoshis P.L., Di Luzio N.R. Serum lysozyme: an index of macrophage function // J. Reticuloendothel Soc. – 1979. – Vol.25. №1. – P.85-99.

15. Sepp N., Fritsch P.Q. Can Cyclosporin A treatment in psoriasis: Monitoring by neopterin concentrations in serum and urine // Pteridines. – 1993. – Vol.4. – P.149-152.

16. Strohmaier W., Maurutz W., Gaudernak T., et al. Septic focus localized by determination of arterio-venous difference in neopterin blood levels // Circulatory Shock. – 1992. – Vol.38. – P.219-221.

17. Volchkov V.E., Chepurnov A.A., Volchkova V.A., et al. Molecular characterization of guinea pig-adapted variants of Ebola virus // Virology. – 2000 – Vol.277 – P.147-155.

18. Williams D.L., Sherwood E.R., Browder I.W., et al. The role of complement in glucan-induced protection against septic shock // Circ Shock. – 1988. – Vol.25. №1. – P.53-60.

Информация об авторах: 630047, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14, тел. (383) 236-03-29, Чепурнов Александр Александрович.

© САЙФУТДИНОВ Р.Р., БОГОЯВЛЕНСКИЙ В.Ф., АРЛЕЕВСКИЙ И.П., САЙФУТДИНОВ Р.Г. – 2010

АНТИТЕЛА К ФОСФОЛИПИДАМ У БОЛЬНЫХ ИБС

Р.Р. Сайфутдинов, В.Ф. Богоявленский, И.П. Арлеевский, Р.Г. Сайфутдинов

(Казанская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. К.Ш. Зыятдинов, кафедра терапии № 1, зав. – д.м.н., проф. Р.Г. Сайфутдинов; Республиканская клиническая больница № 3 МЗ РТ, гл. врач – к.м.н. А.Р. Абашев, г. Казань)

Резюме. У здоровых лиц и больных с ИБС (стенокардия напряжения и инфаркт миокарда) исследованы антитела к фосфолипидам (аФЛ). У здоровых лиц аФЛ во фракции IgG определялись в 26,7% случаев, а во фракции IgM – в 16,7%. У всех больных с ИБС выявлены аФЛ, в основном во фракции IgG. Тяжесть осложнений при ИБС имеет прямую зависимость от величины титра IgG в крови больных. Чем выше его уровень, тем серьезнее осложнения ожидаются. При наличии невысокого уровня титра IgG в крови осложнения бывают редки.

Ключевые слова: ИБС, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда, антитела к фосфолипидам.

THE ANTIBODIES TO PHOSPHOLIPIDS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

R.R. Saifutdinov, V.F. Bogojavlenski, I.P. Arleevski, R.G. Saifutdinov
(Kazan State Medical Academy, Republican Clinical Hospital № 3, Kazan)

Summary. Antibodies to phospholipids (aPP) in healthy persons and patients with ischemic heart disease (IHD) (stenocardia and acute myocardial infarction) have been investigated. In healthy persons aPP in fraction IgG were determined in 26,7% of cases, and in fraction IgM – in 16,7%. In all patients with IHD aPP were revealed basically in fraction IgG. The higher level of aPP is the more severe complications are expected. In low level of IgG in blood complications arise rarely.

Key words: ischemic heart disease, stenocardia, acute myocardial infarction, antibodies to phospholipids.

Антитела к фосфолипидам (аФЛ) — гетерогенная популяция аутоантител, реагирующая с отрицательно заряженными, реже нейтральными фосфолипидами (глицерофосфолипидами) или фосфолипидсвязывающими сывороточными белками.

История изучения аФЛ началось с разработки А. Wassermann лабораторного метода диагностики сифилиса [3,18,19].

В 1941 году было установлено, что основным антигенным компонентом в реакции Вассермана является фосфолипид, названный кардиолипином [15,16,17].

В 1952 году в сыворотке больных системной красной волчанкой (СКВ) был обнаружен фактор, ингибирующий *in vitro* реакцию свертывания крови [5], легко абсорбирующийся из сыворотки с помощью фосфолипидов [12]. Этот ингибитор был выявлен не только при СКВ, но и при других заболеваниях (исключая сифилис) [7]. Хотя его присутствие в сыворотке ассоциировалось не с кровоточностью, а с тромбозами, он получил название «волчаночный антикоагулянт» (ВА). ВА представляет собой иммуноглобулин, влияющий на комплекс протромбин-тромбин, взаимодействуя с фосфолипидной порцией протромбин-активаторного комплекса. Активностью ВА обладают IgG- и IgM-фракции иммуноглобулинов. Развитие у больных с ВА геморрагических осложнений связано с сопутствующей тромбоцитопенией или дефицитом протромбина [1,2].

В 1990 году было показано, что аКЛ, выявляемые в сыворотках больных с антифосфолипидным синдромом (АФС), связываются с кардиолипином только в присутствии кофактора β_2 -гликопротеин-I (β_2 -ГП-I) [9,13].

Синтез аФЛ возможен в норме, поэтому низкий уровень антител иногда обнаруживают в крови здоровых людей, в основном аКЛ во фракции IgG. В популяции он выявляется от 0% (4) до 7,5% [11]. По данным литературы нет различий в содержании их у мужчин и женщин.

Клиническое значение аФЛ у «здоровых» лиц (то есть не имеющих явных симптомов заболеваний) неизвестно, а результаты противоречивы [8].

В настоящее время аФЛ изучаются не только при АФС, но и анализируется их роль в развитии тромбозов при кардиологической, неврологической, гематологической, нефрологической и гастроэнтерологической патологии.

Цель: оценить у мужчин уровень антител к фосфолипидам у здоровых лиц и у больных ИБС, проследить у последних развитие осложнений через 2 года.

Материалы и методы

Изучены титры антител к фосфолипидам: у 30 здоровых мужчин (средний возраст 53,8±3,9 лет); у 86 мужчин с ИБС (средний возраст 58,3±1,02 лет), куда входили больные со стенокардией напряжения (СН) (n=36, средний возраст 57±1,3) и острым инфарктом миокарда (ОИМ) (n=49, средний возраст 60±1,5). Кровь забирали утром, натощак. Плазму получали центрифугированием при 800 g в течение 12 мин на центрифуге фирмы «Дастан» (Россия). Антитела к фосфолипидам (нг/мл) определяли

на иммуноферментном анализаторе «Сапфир» (Россия). Использовали наборы для иммуноферментного анализа фирмы «Orgentec» (Германия). В последующем, через 2 года, был проведен опрос обследованных пациентов, отклик составил 75%. Значимость.

Результаты и обсуждение

При анализе данных, полученных при обследовании здоровых мужчин, выявлено, что в 26,7% случаев определялись аФЛ во фракции IgG в титре 8,2±0,7, а IgM – у 16,7% лиц в титре 6,1±0,4 (табл. 1).

Таблица 1

Выявление аФЛ в крови здоровых лиц

Показатели	Практически здоровые лица (n=30)	M±m
IgG (нг/мл) n (%)	8 (26,7)	8,2±0,7
IgM (нг/мл) n (%)	5 (16,7)	6,1±0,4

Как видно, у здоровых мужчин, аФЛ во фракции IgM встречаются почти в 2 раза реже, чем во фракции IgG. Также можно отметить, что и титр их ниже.

Какова ситуация по встречаемости аФЛ у мужчин? В наше поле зрения попала только одна работа [6], посвященная данной проблеме. Авторы выявили аКЛ у здоровых мужчин во фракциях IgG, IgM и IgA в 1,8%, 1% и 2,2% случаях, соответственно.

В связи с отсутствием в литературе данных об определении количественного спектра антител к фосфолипи-

Таблица 2

Титр IgG и IgM (M±m) у практически здоровых лиц и обследованных больных ИБС

№	Обследованные	IgG	IgM
1	Практически здоровые лица (n=30)	8,2±0,7	6,1±0,4
2	СН (n=15)	13,2±2,27	2,8±0,62
3	ОИМ (n=15)	16,3±3,61	2,6±0,54
	p	1,2<0,05; 1,3<0,01	1,2>0,05; 1,3>0,05

дам у больных ИБС, мы, на втором этапе, исследовали кровь на наличие IgM и IgG у 15 больных со стабильной стенокардией и 15 – с ОИМ (табл. 2).

В данной группе больных у всех обнаружены аФЛ. Однако в повышенном титре они присутствуют только в IgG. По этому в дальнейшем было принято решение определять только данный иммуноглобулин.

В последующем аФЛ во фракции IgG у больных со стенокардией напряжения были обнаружены в концентрации 14,4±2,27 нг/мл, а при ОИМ – 17,3±6,31 нг/мл (табл. 3).

Таблица 3

Уровень IgG нг/мл (M±m) у больных со стабильной стенокардией и ОИМ

№	Обследованные	IgG
1	Норма	8,2±0,7
2	СН (36)	14,4±2,27
3	ОИМ (49)	17,13±3,61
	p	1,2<0,01; 1,3<0,01

Как видно из данной таблицы, у всех больных с ИБС повышено содержание аФЛ фракции IgG. Однако при

ОИМ его уровень был несколько больше, чем у больных с СН.

В последующем, через 2 года, был проведен опрос обследованных больных, отклик составил 75%. Было выявлено что количество и тяжесть осложнений напрямую зависят от уровня аФЛ в крови (табл. 4).

Таблица 4
Зависимость тяжести осложнений, от титра аФЛ во фракции IgG у обследованных больных ИБС

n	Осложнения	Норма	IgG
11	Смерть	8,8±0,3	45,17±17,3
12	ОИМ или повторный ОИМ		19,21±2,47
33	Без осложнений		8,6±0,79
	p		1,2<0,01; 1,3<0,01; 2,3<0,05

Как мы видим, тяжесть осложнений напрямую зависит от уровня титра аФЛ. У больных со СН с высоким титром IgG 10% больных впоследствии умерло и у 55% развился повторный ОИМ. В то время как у больных с ОИМ, имеющих изначально высокий уровень титра IgG в крови, умерло 18,2%.

Немногочисленные литературные данные говорят, что наличие высокого уровня аФЛ приводит в дальнейшем к более тяжелому течению ИСБ. Так А. Hamsten, R. Norberg, M. Bjorkholm (1989) определяли в динамике антитела к кардиолипину (аКЛ) у 62 больных, перенесших ОИМ в возрасте до 45 лет, и обнаружили увеличение концентрации антител у 21% больных. Больные с аФЛ и без аФЛ не различались по частоте основных факторов

риска ИБС, данным коронарографии, однако у больных с аФЛ в постинфарктном периоде достоверно чаще развивались осложнения, связанные с тромбозами. В течение 36-64 месяцев наблюдения у 2/3 больных с аФЛ отмечались такие сосудистые осложнения, как инсульт, тромбоз артерий нижних конечностей, повторный ОИМ, тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен голени (10).

К.Е. Morton и соавт. (1986) определяли аКЛ в крови у 83 больных ИБС перед операцией аортокоронарное шунтирование (АКШ), через 7-10 дней, затем через 3 и 11-13 месяцев после операции. Отмечена определенная связь между повышением уровня аКЛ и развитием поздней окклюзии шунта. Кроме того, повышенный титр аКЛ определялся у 80% больных после АКШ и особенно у больных, перенесших ОИМ.

Следовательно, изначально высокий уровень титра IgG в крови больных является фактором риска более тяжелого течения заболевания.

Таким образом, можно сделать ряд выводов: не у всех здоровых людей в крови определяются аФЛ, если это аФЛ, то во фракции IgM они встречаются реже, чем во фракции IgG. У всех больных с ИБС в крови имелись аФЛ, по аналогии со здоровыми людьми уровень IgG, у больных с ИБС значительно выше, чем уровень IgM, который не превышает норму. У больных, перенесших ОИМ, титр IgG выше, чем у больных со стабильной стенокардией. Тяжесть осложнений имеет прямую зависимость от величины титра IgG в крови больных, и чем выше уровень аФЛ, тем серьезнее осложнения ожидаются у больного, тогда как при наличии невысокого уровня титра IgG в крови осложнения бывают относительно редки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова З.С., Насонов Е.Л., Прудникова Л.З. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину // Тер. арх. – 1988. – №10. – С.84-86.
2. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М., 2004. – 440 с.
3. Alarcon-Segovia D. The antiphospholipid story // J. Rheumatology. – 2003. – Vol.10. – P.1893-1896.
4. Cervera R., Font J., Lopez-Soto A., et al. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 100 patients // Ann Rheum. Dis. – 1990. – Vol.49. – P.109-113.
5. Conley C.L., Hartmann R.C. Hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus // J. Clin. Invest. – 1952. – Vol.31. – P.621-622.
6. El-Roeiy A., Glicher N. Definition of normal autoantibody levels in an apparently healthy population // Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol.72. – P.596-602.
7. Feinstein D.I., Rapaport S.I. Acquired inhibitors of blood coagulation // Prog. Hemostasis Thromb. – 1972. – Vol.1. – P.75-95.
8. Finazzi G. The epidemiology of the antiphospholipid syndrome: who is at risk? // Curr. Epidemiol. Report. – 2001. – Vol.3 – P.271-278.
9. Galli M., Comfurius H., Hemker M. Anticardiolipin antibodies (FCF) directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor // Lancet. – 1990. – Vol.335. – P.952-953.
10. Hamsten A., Norberg R., Bjorkholm M. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events // Lancet. – 1989.

– Vol.2. – P.486-489.

11. Kalunian K.C., Peter J.B., Middlekauf H.R., et al. Clinical significance of a single test for anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus // Am. J. Med. – 1988. – Vol.85. – P.602-608.
12. Lee S.L., Sanders M.A. A disorder of blood coagulation in systemic lupus erythematosus // J. Clin. Invest. – 1955. – Vol.34. – P.1814-1822.
13. McNeil H.P., Simpson R.J., Chesterman C.N., Kliris S.A. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that induces a lipid binding inhibitor of coagulation: beta2 glycoprotein I (apolipoprotein H) // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol.87. – P.4120-4124.
14. Morton K.E., Gavaghan T.P., Krilis S.A., et al. Coronary artery bypass graft failure – an autoimmune phenomenon? // Lancet. – 1986. – Vol.11. – P.1353-1357.
15. Pangborn M.C. A new serologically active phospholipids from beef heart // Proc. Soc. Exp Biol. – 1941. – Vol.48. – P.484-486.
16. Pangborn M.C. Isolation and purification of a serologically active phospholipids from beef heart // J. Biol. Chem. – 1942. – Vol.143. – P.247.
17. Pangborn M.C. Acid cardiolipin and an improved method for the preparation of cardiolipin from beef heart // J. Biol. Chem. – 1944. – Vol.153. – P.343.
18. Wassermann A., Neisser A., Bruck C. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis // Deutsche Med. Wochenschr. – 1906. – Vol.32. – P.745-746.
19. Wasserman A. Über die entwicklung und den gegenwartigen stand der serodiagnostik gegenuber syphilis // Berl Klin Wchnschr. – 1907. – Bd. 44. – S.1599.

Информация об авторах: 420012, г. Казань, ул. Муштари, дом.1. ГОУ ДПО КГМА Росздрави, кафедра терапии, Сайфутдинов Ринат Рафикович - аспирант кафедры терапии, rgsbancorp@mail.ru; Богоявленский Владимир Феокистович - д.м.н., профессор, Сайфутдинов Рафик Галимзянович - зав. кафедрой, д.м.н., профессор.