

## АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Дедов А.В., Торянова М.Р., Панов А.А.

ГОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», Астрахань, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121, e-mail: agma@astranet.ru

**Резюме.** За период 2013–2015 гг. у 30 здоровых доноров и 84 больных ОКС в возрасте от 35 до 84 лет (в среднем  $58,47 \pm 0,93$  лет) были определены АФЛА методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА). При оценке уровня АФЛА применялась классификация Alarcon-Segovia D., с выделением нормального ( $M \pm 2\sigma$ ), умеренно повышенного ( $M + 2\sigma - M + 5\sigma$ ) и высокого ( $> M + 5\sigma$ ) уровней АФЛА, где  $M$  – средняя концентрация АФЛА у здоровых доноров, а  $\sigma$  – стандартное отклонение. У больных ОКС и доноров имелись одинаковые концентрации данных антител ( $23,0 \pm 3,3 \approx 21,0 \pm 1,6$  мкг/мл), однако около 30 % пациентов имели высокий уровень АФЛА. Степень сердечной недостаточности выше у больных ОКС с высоким уровнем АФЛА ( $r = 0,36$ ,  $p \leq 0,05$ ). У больных ОКС с высокими уровнями АФЛА чаще, чем при низких АФЛА, наблюдались сердечные аритмии по данным ЭКГ (26 и 35 % против 0 % соответственно,  $p < 0,05$ ). Обнаружена связь между высокими АФЛА и маркерами повреждения миокарда (АСТ, ЛДГ, КФК, КФК-МВ,  $p < 0,05$ ). Поэтому высокий уровень АФЛА следует считать неблагоприятным фактором в отношении клинической картины ОКС.

**Ключевые слова:** антифосфолипидные антитела, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда.

## ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN THE ACUTE CORONARY SYNDROME

Dedov A.B., Torjanova M. R., Panov A.A.

The Astrakhan State medical university, Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia, 414000, Astrakhan, Bakinskaya street, 121, e-mail: agma@astranet.ru

**The resume.** For the period 2013-2015 r.r. 30 healthy donors and 84 patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) aged from 35 till 84 years old (average age-  $58,47 \pm 0,93$  years) have been investigated for the presence of AntiPhospholipid Antibodies (APLA) by ELISA. The detected APLA level was classified according the Alarcon-Segovia system, with the normal level ( $M \pm 2 \sigma$ ), moderately raised level ( $M + 2\sigma - M + 5\sigma$ ) and high level ( $> M + 5 \sigma$ ) of APLA, where  $M$  – average concentration of APLA in healthy donors, and  $\sigma$  is the standard deviation. The patients with ACS and healthy donors had the identical concentration of the APLA antibodies ( $23,0 \pm 3,3 \approx 21,0 \pm 1,6$  mg/ml), however about 30 % of patients had higher APLA level. Degree of heart insufficiency above at patients of Construction Department with high level APLA ( $r = 0,36$ ,  $p \leq 0,05$ ). In ACS patients with high APLA concentrations the severe arrhythmias were much more common than in patients with low APLA (26 and 35 % against 0 % according the ECG,  $p < 0,05$ ). Correlations between high APLA and markers of myocardial destruction (AST, LDH, CPK, KFK-MB,  $p < 0,05$ ) were found out. Conclusion: higher APLA level is the unfavorable factor in patients with ACS.

**Keywords:** antiphospholipid antibodies, acute coronary syndrome, myocardial infarction.

Антифосфолипидные антитела (АФЛА) – разнородная группа антител, имеющих общее свойство – способность реагировать с фосфолипидами и фосфолипид-связывающими белками [1].

Изучение антифосфолипидного синдрома началось с 1907 года с разработки А. Wassermann лабораторного метода диагностики сифилиса. При использовании солевого экстракта из печени плода с врожденным сифилисом в качестве антигена в сыворотках больных сифилисом были обнаружены антитела, названные реакинами. В 1941 году М. С. Pangborn установил, что активным антигенным компонентом в этой тест-системе является фосфолипид, получивший название кардиолипид (КЛ). В 1983 году Е. N. Harris и соавт.

разработали твердофазный радиоиммунный метод, позволяющий определять антитела, реагирующие с кардиолипином [3]. Имеется значительное количество работ, посвященных преимущественно антифосфолипидному синдрому как отдельной нозологической форме. Инфекции могут вносить свой вклад в развитие Антифосфолипидного синдрома (АФЛС), наряду с генетическими и иными факторами. Интерес представляет аналитическая работа французских авторов, согласно которой при HIV АФЛА возникают в 49, 8 % случаев, при HBV – в 24 %, при HCV – в 20 %. В отношении других вирусов, включая HAV, герпетические вирусы (CMV, EBV, VZV), парвовирус B19 и HTLV-1 имеются лишь единичные исследования, но они подтверждают высокую частоту образования АФЛА в острую фазу инфекции [5,7, 2]. Вместе с тем клиническое значение определения суммарных АФЛА при ОКС изучено недостаточно [4,6].

**Цель исследования:** определение клинико-диагностической значимости АФЛА при ОКС и особенности течения ОКС в зависимости от уровня АФЛА.

**Материалы и методы исследования.** За период 2013–2015 гг. у 30 здоровых доноров и 84 больных ХДЗП были определены АФЛА методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Наборы для иммуноферментного определения АФЛА произведены отделом иммунологии и биохимии Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии. Учет результатов проводился с помощью фотометрирующего устройства при длине волны 492 нм. Пациенты, включенные в исследование, находились на обследовании и лечении в отделении кардиологии (БИТ) ГKB № 3 с 2013 по 2015 г., в возрасте от 35 до 84 лет, в среднем  $58,47 \pm 0,93$  лет. Критериями включения в исследование было наличие направительного диагноза ОКС, подтвержденного с помощью комплекса лабораторно-инструментальных методов исследования, входящих в соответствующий Российский национальный стандарт, отсутствие предшествующих нарушений ритма и ХСН, не связанных с ИБС, пороков сердца, кардиомиопатий, а также отсутствие тяжелых конкурирующих и/или сопутствующих заболеваний со стороны других органов и систем в фазе обострения или декомпенсации, отсутствие летальных исходов при нахождении в стационаре. Больные отбирались в случайном порядке. При оценке уровня АФЛА применялась группировка больных по классификационным группам Alarcon-SegoviaD., согласно которым выделялись нормальный ( $M \pm 2SD$ ), умеренно повышенный (от  $M + 2SD$  до  $M + 5SD$ ) и высокий ( $>M + 5SD$ ) уровни АФЛА соответственно, где  $M$  – средняя концентрация АФЛА у здоровых доноров, а  $SD$  – стандартное отклонение. Статистическая обработка проводилась с помощью программ SPSS 18.0 и электронных таблиц Excel (MS Office 2010), с вычислением достоверности различий между группами по критерию  $p$  ( $p < 0,05$ ) и определением коэффициентов корреляции  $r$  по Пирсону.

## Результаты исследования и их обсуждение

Было проведено исследование 84 больных ОКС на наличие АФЛА при поступлении, а у 24 больных еще и спустя 14 дней нахождения в стационаре.

Вначале было проведено сравнение уровней АФЛА у больных ОКС и доноров, что выявило одинаковую концентрацию данных антител. (Рисунок 1)

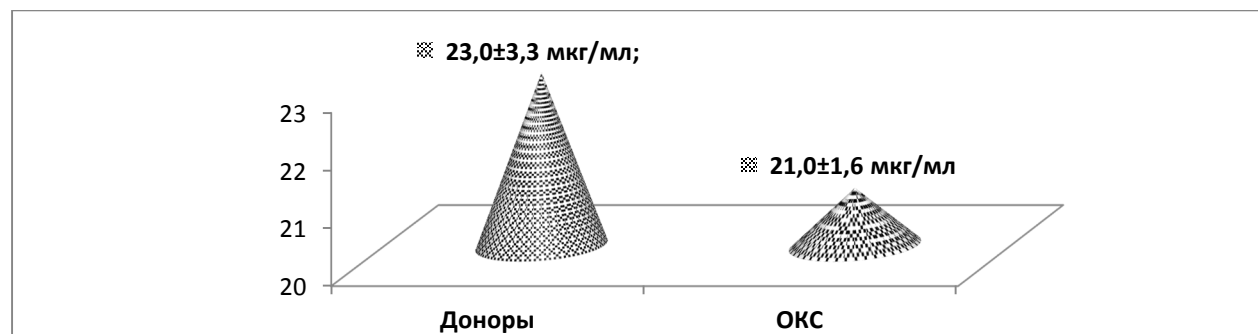


Рис.1. Концентрация антифосфолипидных антител у доноров и больных ОКС (мкг/мл). Далее все больные ОКС были разделены на лиц с высоким уровнем АФЛА, нормальным и низким. (Рисунок 2)

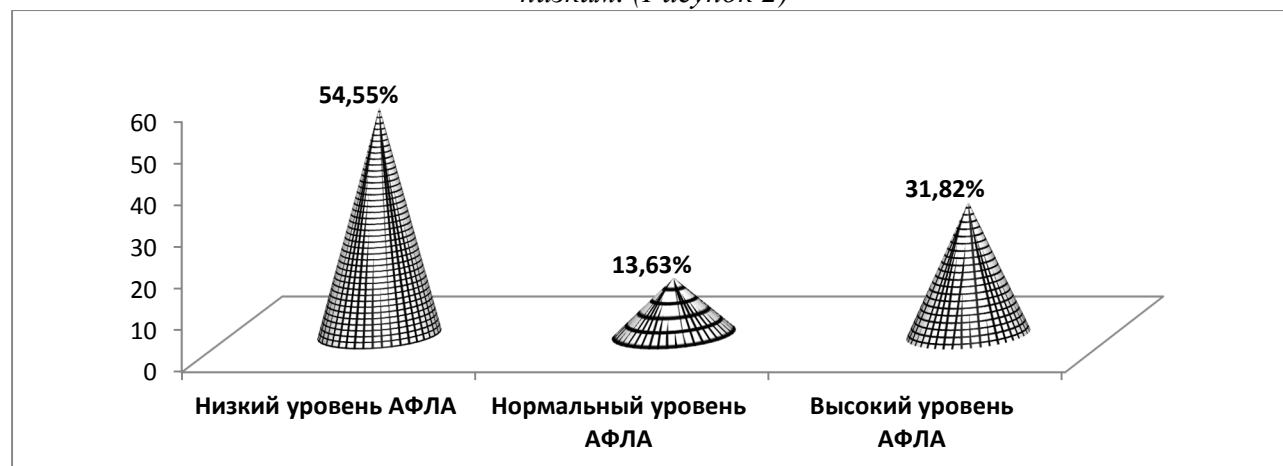


Рис.2. Уровни антифосфолипидных антител у больных ОКС (%)

Очевидно, что около 30 % пациентов имели высокий уровень АФЛА, что указывает на неоднородность группы больных ОКС. У больных ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема, показавшие сходную распространенность низких нормальных и повышенных уровней АФЛА в данных группах. (Таблица 1)

**Таблица 1**

Уровни антифосфолипидных антител у больных ОКС без подъема сегмента ST и с подъемом ST (%)

Группа больных с ОКС	АФЛ (норма 23,0±1,6 мкг/мл)	% случаев
ОКС без подъема ST	<N	53,33
	N	13,33
	>N	33,33
ОКС с подъемом ST	<N	57,14
	N	14,29
	>N	28,57

Не было различий по уровню АФЛА и между больными, у которых развился ИМ на фоне ОКС, и у кого он не развился ( $23,92 \pm 4,01 \approx 20,17 \pm 4,18$ ,  $p > 0,2$ ), а также различий между группами ОКС в зависимости от класса тяжести развившегося ИМ. Отмечалось небольшое преобладание пациентов, перенесших ранее ИМ и имевших ПИКС в группе с высокими АФЛА ( $26 \% > 9 \%$ ,  $p > 0,05$ ). Не было выявлено значимых корреляций по распространенности атеросклеротического процесса, а также всех форм артериальной гипертензии.

На следующем этапе пациенты были разделены на лиц с высокой концентрацией АФЛА ( $33,00 \pm 2,28$  мкг/мл) и низкой ( $8,01 \pm 1,31$  мкг/мл,  $p < 0,001$ ). За период 14-дневного наблюдения высокий уровень снизился до ( $25,76 \pm 4,15$ ), а низкий вырос до нормальной величины ( $21,08 \pm 2,42$ ), так что различие между ними стало статистически недостоверным ( $p = 0,97$ ).

Была обнаружена достоверная связь между выраженностью сердечной недостаточности и уровнем АФЛА при ОКС (Рисунок 3). При этом выявлялась прямая корреляционная зависимость между уровнем АФЛА и ФК сердечной недостаточности ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,05$ ).



Рис. 3. Степень сердечной недостаточности (ФК по NYHA) у больных ОКС с высоким и низким уровнем Антифосфолипидных антител (АФЛА) ( $p < 0,05$ )

У больных ОКС с высокими уровнями АФЛА чаще, чем при низких АФЛА, наблюдались сердечные аритмии по данным ЭКГ, а именно – предсердная экстрасистолия и общее число экстрасистол ( $26$  и  $35 \%$  против  $0 \%$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Достоверным оказалось резкое снижение ФИ в группе с высоким АФЛА ( $49,63 \pm 2,20 < 55,69 \pm 2,04$ ,  $p = 0,05$ ), при высоких АФЛА КДО =  $191,71 \pm 20,27$ , а при низких  $145,00 \pm 14,40$  ( $t = 1,88$ ,  $p > 0,05$ ); КСО =  $102,01 \pm 14,06$  при высоких АФЛА и  $66,53 \pm 9,14$  при низких ( $t = 2,12$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, наблюдались признаки дилатации левого желудочка, а также умеренные нарушения диастолической функции ( $40 \% > 33 \%$ ,  $p > 0,05$ ).

При анализе биохимических показателей обнаружена связь между высокими АФЛА и маркерами повреждения миокарда (Рисунок 4).

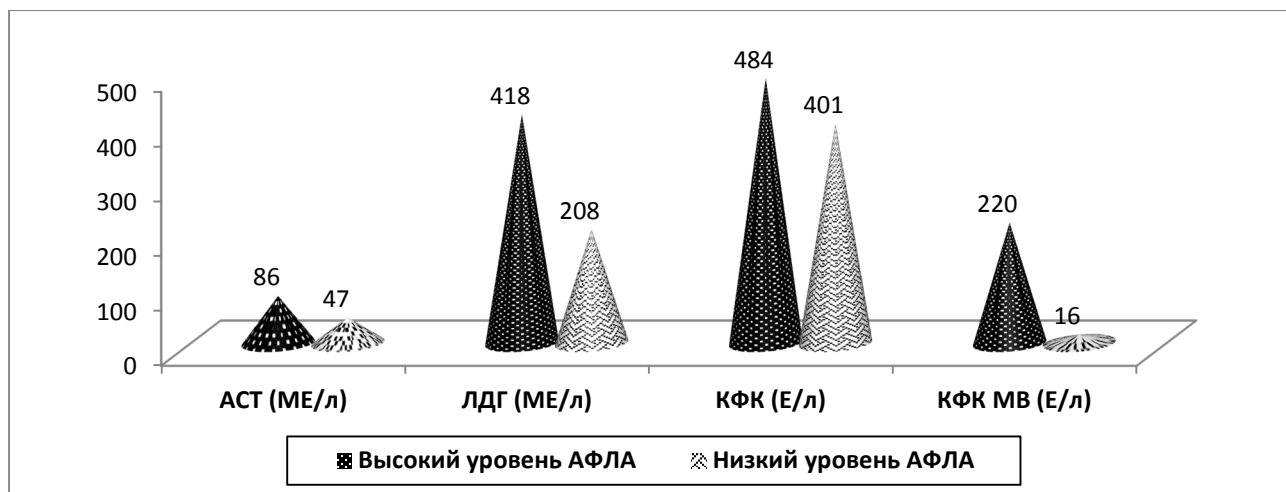


Рис.4. Маркеры повреждения миокарда у больных ОКС с высоким и низким уровнем антифосфолипидных антител (АФЛА) ( $p > 0,05$ )

И хотя не все полученные данные являются статистически достоверными, в целом высокие уровни АФЛА являются неблагоприятным признаком при ОКС.

**Вывод.** Высокие исходные титры АФЛА негативным образом влияют на течение ОКС. Обнаружена связь между высокими АФЛА и маркерами повреждения миокарда (АСТ, ЛДГ, КФК, КФК-МВ,  $p < 0,05$ ). Степень сердечной недостаточности выше у больных ОКС с высоким уровнем АФЛА ( $t = 3,56$ ,  $p < 0,05$ ).

### Список литературы

1. Бодня М.С. Современные тенденции исследований фосфолипидов // Естественные науки. Журнал фундаментальных и прикладных исследований. – 2003. – № 8. – С. 23-30.
2. Левитан Б.Н. Антитела к кардиолипину и состояние плазменного гемостаза при хронических гепатитах и циррозах печени/ Б.Н. Левитан, Н.Н. Ларина, В.В. Иванников // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12. – С. 239-242.
3. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литтерра, 2004. – 440 с.
- 6-4. Решетняк Т.М. Кардиоваскулярные аспекты антифосфолипидного синдрома / Т.М. Решетняк, Н.В. Середавкина, Е.Л. Насонов // Клиническая медицина. – 2008. – № 9. – С. 4–12.
5. García-Carrasco M. Infections and the antiphospholipid syndrome/ M. García-Carrasco, C. Galarza-Maldonado, C. Mendoza-Pinto, R.O. Escarcega, R. Cervera // Clin. Rev. Allerg. Immunol. – 2009. – Vol. 36, № 2-3. – P. 104-108.
6. Thapamagar S.B. Recurrent acute coronary events in a young adult / S. B. Thapamagar, T.T. Aung, D. Mascarenhas // J. Thromb Thrombolysis. – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 290-294.

7. Zachou K. Anti-cardiolipin antibodies in patients with chronic viral hepatitis are independent of beta2-glycoprotein I cofactor or features of antiphospholipid syndrome/ K. Zachou, C. Liaskos, D.K. Christodoulou, [et al.] // Eur. J.Clin. Invest. – 2003. – Vol. 33, № 2. – P.161-168.

**Рецензенты:**

Полунина О.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета государственного бюджетного образовательного учреждения «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань;

Антонян В.В., д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней государственного бюджетного образовательного учреждения «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань.