

УДК 612.821

## РОЛЬ ЭНДОТОКСИНОВОЙ АГРЕССИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

© 2014 г. И. А. Аниховская<sup>1</sup>, И. С. Гольшев<sup>2</sup>, К. И. Теблов<sup>2</sup>, М. Ю. Яковлев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет

<sup>3</sup>Российский государственный медицинский университет, Москва

E-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.05.2013 г.

Эндотоксиновая агрессия кишечного происхождения имеет место у 89% больных острым инфарктом миокарда и может являться одним из факторов индукции и/или прогрессирования заболевания. Источниками развития эндотоксиновой агрессии чаще всего являются бактероиды, реже: клебсиеллы, протей, синегнойная и кишечная палочки.

*Ключевые слова:* острый инфаркт миокарда, эндотоксиновая агрессия, патогенез, этиология.

DOI: 10.7868/S0131164614030035

Хорошо известно, что основным патогенетическим фактором, лежащим в основе острого инфаркта миокарда (ОИМ), является атеросклероз коронарных артерий. В 80-х годах XX века была высказана гипотеза о способности эндотоксина (ЭТ), представляющего собой липополисахарид (ЛПС), индуцировать развитие атеросклероза [1]. Это предположение было основано на результатах исследований [2], в которых было показано, что альтерация эндотелиальных клеток коронарных артерий кролика уже в первые сутки эксперимента сопровождалась пролиферативными и десмопластическими процессами. Клиническое подтверждение тому мы находим в исследованиях В.С. Савельева и соавт. [3, 4], показавших прямую связь между перенесенным разлитым перитонитом и прогрессированием заболеваний атеросклеротической природы. Этим не ограничивается возможность участия избытка ЭТ в общем кровотоке, получившего название “эндотоксиновая агрессия” (ЭА), в механизмах развития ОИМ, поскольку ЭА может быть единственной причиной индукции как ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), так и локального тромбообразования по месту нахождения атеросклеротической бляшки, поскольку ЭТ играет определяющую роль в регуляции активности гемостаза [5]. Косвенно это предположение подтверждается работами зарубежных авторов при изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности [6], что и мотивировало нас к проведению исследования, обозначенного в названии.

С одобрения локального этического комитета, обследованы 72 пациента, находившихся в блоке интенсивной терапии ГКБ № 19 г. Москвы с диагнозом “острый Q-образующий инфаркт миокарда”. Среди пациентов было 47 мужчин и 25 женщин, в возрасте от 39 до 93 лет (средний возраст 65 лет). У 35 больных (48%) диагностирован передний инфаркт миокарда, у 37 (52%) – задний. Диагноз ОИМ основывался на электрокардиографических, эхокардиографических, физических и анамнестических данных. Биохимическая диагностика заключалась в определении уровня миокардиальной фракции креатинфосфокиназы (МФ-КФК) количественным методом с помощью биохимического анализатора Random A 25 и тропонинового теста с помощью диагностического набора Veda Lab. У 56 пациентов течение ОИМ носило благоприятный характер, а 16 больных умерли от различных его осложнений (кардиогенный шок, отек легких, тампонада).

Суммарная концентрация бактериальных ЛПС определялась при помощи LAL-теста с использованием реактива E-toxate (“Sigma”) в авторской модификации, адаптированной к клиническим условиям (в ЕУ/ml, с использованием эталонного стандарта ЭТ, “Sigma”), которая основана на способности ЛПС образовывать фракталы. Активность антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) оценивалась при помощи определения концентрации (в условных единицах оптической плотности, далее – у.е.о.п.) антител (АТ) к наиболее общим антигенам молекулы ЛПС: гидрофобному фрагменту – гликолипиду Re-хемотипа (ГЛП),

**Таблица 1.** Средние показатели концентрации ЛПС и активности АЭИ в сыворотке крови больных ОИМ

Группы, число пациентов	Концентрация ЛПС, EU/ml	Концентрация АТ, у.е.о.п.	
		к ГЛП	к ОАЭ
Больные ОИМ, $n = 64$	1.76 [1.3; 1.9]	162 [134; 186]	307 [256; 365]
Контроль, $n = 58$	0.70 [0.3; 0.9]	151 [123; 197]	285 [234; 342]
Различия между группами	$p = 0.001$	$p = 0.05$	$p = 0.04$

Примечание. Расшифровку аббревиатур здесь и в табл. 2–4 см. в разделе “Методика”.

**Таблица 2.** Сравнение показателей концентрации ЛПС и активности АЭИ у больных ОИМ в зависимости от исхода заболевания

Больные ОИМ, число пациентов	Концентрация ЛПС, EU/ml	Концентрация АТ, у.е.о.п.	
		к ГЛП	к ОАЭ
С благоприятным исходом, $n = 49$	1.79 [1.2; 2.5]	157 [132; 197]	300 [200; 346]
С летальным исходом, $n = 15$	1.65 [1.1; 2.0]	179 [120; 204]	409 [256; 454]
Значимые различия между группами			$p = 0.02$

который входит в состав молекулы всех ЭТ и отвечает за весь спектр общих биологических свойств ЭТ, и гидрофильной ее части – общему антигену энтеробактерий (ОАЭ), методом “СОИС-ИФА” (скрининг-оценка иммунного статуса в иммуноферментном анализе) (“КДО”). Результаты сравнивались с показателями контрольной группы аналогичного возраста (31 мужчина и 27 женщин) без наличия верифицированной хронической воспалительной патологии.

Определение этиологии ЭА осуществлялось серологическим методом, который основан на определении антител (в у.е.о.п.) к: *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella*. Источник ЭА считался верифицированным, если концентрация антител была в 3 раза выше верхней границы нормы или в 3 раза меньше нижней, как это и принято в клинической иммунологии. Кроме того, использовался серологический метод выявления общего кандидоза (“КДО”). Полученные результаты сравнивались с соответствующими показателями контрольной группы, которую составили 127 доноров (79 мужчин и 48 женщин). Если концентрация АТ к ЛПС той или иной грамотрицательной бактерии была в 3 и более раза выше верхней границы или, соответственно, меньше нижней границы значений контрольной группы, то источник развития ЭА считался выявленным.

Забор крови для исследования осуществлялся непосредственно в блоке интенсивной терапии, в различные сроки от начала первых клинических проявлений ОИМ (в диапазоне от 2 до 24 часов).

Результаты обрабатывались при помощи непараметрических критериев статистического ана-

лиза (StatSoft Inc., USA, version 8.0) с представлением данных в виде медианы и интерквартильных размахов:  $Me$  [ $X1/4$ ;  $X3/4$ ]. Для оценки достоверности отличий между группами использовался критерий Манна–Уитни, критический уровень значимости различий принимали равным 0.05.

При исследовании обнаружены признаки ЭА у 64 (89%) больных. Полученные данные (табл. 1) свидетельствуют о 2.5-кратном увеличении концентрации ЭТ и АТ к ОАЭ, что является первой реакцией иммунной системы в ответ на поступление в кровоток ЭТ, и только спустя несколько дней наблюдается варьрующееся в широких пределах увеличение концентрации АТ к ГЛП (от 22 до 468 у.е.о.п.), что может свидетельствовать о том, что больные ОИМ находились в разных временных фазах развития ЭА. В связи с этим, нам представилось интересным выяснить, существует ли взаимосвязь между изучаемыми показателями и исходом заболевания (табл. 2).

В результате анализа полученных данных существенные различия были обнаружены только в отношении АТ к ОАЭ, концентрация которых при летальном исходе оказались на 25% выше. Поскольку высокие концентрации АТ к ГЛП характерны для индуцированного ЭА синдрома системного воспалительного ответа [7], мы решили разделить группу больных с ОИМ на две подгруппы: с низким (113 [98; 134] у.е.о.п.) и высоким ( $339 \pm 23$  [267; 378] у.е.о.п.) содержанием АТ к ГЛП в сыворотке крови. В первой подгруппе оказалось 78% больных, во второй – 22%.

Летальность больных второй подгруппы значительно превышала таковую в первой (20% и

**Таблица 3.** Частота участия грамотрицательных бактерий в развитии эндотоксиновой агрессии у больных ОИМ

Источник эндотоксиновой агрессии	Больные острым инфарктом миокарда			
	благоприятный исход	летальный исход	общее количество	процент участия
Бактероиды	32	10	42	66.7%
Кишечная палочка	9	4	13	20.6%
Клебсиеллы	12	7	19	30.0%
Синегнойная палочка	10	3	13	30.0%
Протей	10	4	14	22.2%

**Таблица 4.** Количество источников развития ЭА у больных ОИМ в зависимости от исхода заболевания

Острый инфаркт миокарда, его исход	Количество выявленных этиологических факторов развития эндотоксиновой агрессии						Всего
	1	2	3	4	5	0	
Благоприятный	20	14	9	3	2	1	49
Летальный	4	6	2	2	—	—	14
Все больные	24	20	11	5	2	1	63
Процент	38.0%	31.7%	17.5%	8.0%	3.2%	1.6%	100%

36% соответственно). Таким образом, полученные результаты позволяют постулировать факт участия ЭА в патогенезе ОИМ у подавляющего числа больных, что побудило нас установить ее источники (табл. 3), которыми оказались: бактероиды (в 66.7%), клебсиеллы и синегнойная палочка (в 30%), протей (в 22.2%) и кишечная палочка (в 20.6% случаев). Эти бактерии и являются этиологическими факторами развития ЭА, селективная элиминация которых из кишечника может способствовать повышению эффективности лечения. Необходимо отметить, что АТ к ЛПС всех пяти грамотрицательных бактерий всегда присутствовали в сыворотке крови как у больных ОИМ, так и в контрольной группе. Это свидетельствует о том, что источниками системной эндотоксинемии (как физиологического явления) и ЭА (как “предболезни” и/или универсального фактора патогенеза заболеваний) являются самые различные грамотрицательные бактерии кишечной микрофлоры, в том числе и неучтенные настоящим исследованием, поскольку этиологию ЭА удалось выявить у 62 из 63 больных (табл. 4), т.е. в 98.4% случаев. Чаще источником развития ЭА являлись одна или две грамотрицательные бактерии (у 38% и 31.7% больных соответственно), реже: три — у 17.5%, четыре — у 8.0% и пять — у 1.6% больных ОИМ. Причем количество источников развития ЭА у больных ОИМ не было связано с исходом заболевания. Это косвенно свидетельствует, что важным фактором развития ЭА является повышение кишечной проницаемости.

Другим важным аспектом патогенеза ОИМ может быть факт наличия у каждого третьего больного системного кандидоза, поскольку консервативные структуры этого микроорганизма, также как и ЛПС, способны взаимодействовать с *Toll*-рецепторами — активировать врожденный иммунитет и, как следствие, повышать активность адаптивного иммунитета, который “работает” стохастически, т.е. “без разбора метит” к уничтожению чужеродные и собственные антигены [8, 9]. Системный кандидоз способен потенцировать ЛПС-индуцированное воспаление, одним из проявлений которого является тромбообразование и прогрессирование окклюзии коронарной артерии, подтверждением тому может быть установленный нами факт: лабораторные признаки системного кандидоза обнаруживались в 2.25 раза чаще при летальном исходе, чем у больных с благоприятным течением ОИМ.

## ВЫВОДЫ

1. У подавляющего числа больных ОИМ наблюдается ЭА, которая может быть причиной инициации и прогрессирования атеросклероза и тромбообразования, патогенный эффект которой может потенцироваться системным кандидозом.
2. Наиболее частыми этиологическими факторами развития ЭА у больных ОИМ являются бактероиды, реже: клебсиеллы, протей, синегнойная и кишечная палочки.
3. Вклад ЭА в патогенез ОИМ нуждается в дальнейшем изучении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок // Казанский мед. журнал. 1987. № 3. С. 207.
2. Яковлев М.Ю. Морфология миокарда при эндотоксиновом шоке // Архив патологии. 1985. № 7. С. 34.
3. Савельев В.С., Петухов В.А., Магомедов М.С. Липидный дистресс-синдром. М.: МАКС Пресс, 2007. 438 с.
4. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. Дислипидемия при панкреанекрозе: причинно-следственные взаимосвязи // Хирургия. 1995. № 3. С. 23.
5. Мешков М.В., Аниховская И.А., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в регуляции активности системы гемостаза и патогенезе ДВС-синдрома // Физиология человека. 2005. Т. 31. № 6. С. 91.
6. Genth-Zotz S., von Haehling S., Bolger A.P. et al. Pathophysiologic quantities of endotoxin-induced tumor necrosis factor-alpha release in whole blood from patients with chronic heart failure // Am. J. Cardiol. 2002. V. 90(11). P. 1226.
7. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление // Национальное руководство по дерматовенерологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. Гл. 8. С. 99.
8. Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет // Казанский мед. журнал. 2004. № 3. С. 161.
9. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образ-распознающих рецепторов. Интегративная иммунология. М.: Изд. Либроком, 2008. 253 с.

## Endotoxin Aggression in Pathogenesis of Acute Myocardial Infarction and Its Origin

I. A. Anikhovskaya, I. S. Golyshev, K. I. Tebloev, M. Yu. Yakovlev

*E-mail: yakovlev-lps@yandex.ru*

Endotoxin aggression of intestinal origin occurs in 89% of patients with acute myocardial infarction and may be a factor of the induction and/or progression of the disease. Sources of the development of endotoxin aggression often are *Escherichia coli*, Bacteroides, Klebsiella, Proteus and Pseudomonas.

*Keywords:* acute myocardial infarction, endotoxin aggression, pathogenesis, ethiology.