

Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104 – P. 1694-1740.

7. Hlatky M.A., Boineau R.E., Higginbotham M.B. et al. A brief self – administered questionnaire to determine

functional capacity (the Duke Activity Status index) // *Am. J. Cardiol*. – 1989. – Vol. 64 – P. 651-654.

8. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 1043-1049-

УДК 612.115.3: 612.017: 616.151.5:616.127-005.8:097

T4

АУТОАНТИТЕЛА К АКТИВИРОВАННЫМ ФАКТОРАМ СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Юрий Фаатович Гатиятов*, Намжил Нанзатович Цыбиков, Павел Петрович Терешков

Читинская государственная медицинская академия

Реферат

Цель. Изучение содержания аутоантител к активированным факторам свёртывания крови IIa, VIIa и IXa при ишемической болезни сердца.

Методы. Определение аутоантител проводили у 31 больного (средний возраст 57,6±7,8 лет, соотношение мужчин и женщин 4:1). Пациенты были разделены на три группы: первая – больные инфарктом миокарда в острую стадию (9 человек), вторая – с инфарктом миокарда в подострую стадию (9 человек), третья – со стабильной стенокардией (13 человек). Группу контроля составили 18 практически здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту. Исследование содержания аутоантител к факторам свёртывания крови проводили по оригинальной иммуноферментной методике Н.Н. Цыбикова с соавт.

Результаты. Выявлено снижение количества следующих аутоантител: иммуноглобулинов класса М к фактору VIIa, класса G – к фактору VIIa, классов М и G – к фактору IXa в острую фазу инфаркта миокарда по сравнению с контролем, а также снижение уровня иммуноглобулинов класса G к фактору IXa в острую стадию инфаркта миокарда по сравнению с подострой стадией и стабильной стенокардией.

Вывод. При ишемической болезни сердца происходит снижение содержания аутоантител к активированным факторам свёртывания крови IIa, VIIa и IXa, предположительно обусловленное их связыванием с избыточно образующимися активированными факторами свёртывания.

Ключевые слова: аутоантитела, факторы свёртывания крови, гемостаз, ишемическая болезнь сердца.

AUTOANTIBODIES TO ACTIVATED BLOOD COAGULATION FACTORS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE Yu.F. Gatiyatov, N.N. Tsybikov, P.P. Tereshkov. *Chita State Medical Academy, Chita, Russia.* **Aim.** To study the content of autoantibodies to activated blood coagulation factors IIa, VIIa and IXa during ischemic heart disease.

Methods. The investigation of autoantibodies was performed in 31 patients (mean age 57.6±7.8 years, male to female ratio 4:1). The patients were divided into three groups: the first – patients with myocardial infarction in the acute stage (9 people), the second – patients with myocardial infarction in the subacute stage (9 people), the third – patients with stable angina (13 people). The control group included 18 practically healthy subjects comparable by age and sex. The study of the content of autoantibodies to blood coagulation factors was performed by an original immunoassay method of Tsybikova N.N. et al.

Results. Established was a decrease in the content of the following autoantibodies: class M immunoglobulins to factor VIIa, class G immunoglobulins – to factor VIIa, classes M and G immunoglobulins – to factor IXa in the acute phase of myocardial infarction compared with the controls, as well as a decrease in the content of class G immunoglobulins to the factor IXa in the acute stage of myocardial infarction compared with the subacute stage and stable angina. **Conclusion.** During ischemic heart disease a decrease in the content of autoantibodies to the activated blood coagulation factors IIa, VIIa and IXa occurs, which is presumably due to their binding with excessively formed activated coagulations factors.

Keywords: autoantibodies, blood coagulation factors, hemostasis, ischemic heart disease.

В настоящий момент не вызывает сомнения факт наличия антител к факторам свёртывания крови как в норме, так и при патологии [6]. Есть сведения об участии этих молекул в регуляции системы гемостаза, однако отсутствуют чёткие клинико-патофизиологические данные, характеризующие эти взаимодействия [1]. Существуют немногочисленные работы, посвящённые вопросам выяснения роли аутоантител (аАт) при первичных геморрагических расстройствах, системных аутоиммунных заболеваниях, патологических состояниях,

связанных с приёмом некоторых лекарственных препаратов [5]. Несмотря на выраженные гиперкоагуляционные сдвиги, сопровождающие ишемическую болезнь сердца (ИБС), сведения о динамике аАт к факторам свёртывания крови при этом заболевании практически отсутствуют в литературе.

Исходя из концепции иммунной регуляции системы гемостаза [3], актуальным представляется изучение роли аАт к факторам свёртывания крови при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, так как некроз миокарда и эндотелия при ИБС приводит к чрезмерному образованию тканевого

Адрес для переписки: yu.f.g@mail.ru

Содержание аутоантител к факторам свёртывания крови у пациентов с ишемической болезнью сердца

Аутоантитела к факторам свёртывания	Первая группа: ИМ, острая стадия (n=9)	Вторая группа: ИМ, подострая стадия (n=9)	Третья группа: стабильная стенокардия (n=13)	Контрольная группа (n=18)	Уровень значимости
IgM к IIa	0,01 (0,006-0,016)	0,014 (0,007-0,023)	0,018 (0,010-0,020)	0,022 (0,010-0,048)	
IgG к IIa	0,021 (0,006-0,039)	0,026 (0,013-0,033)	0,005 (0,001-0,020)	0,018 (0,009-0,023)	
IgM к VIIa	0 (0-0,003)	0,004 (0,003-0,006)	0,003 (0-0,006)	0,006 (0,003-0,011)	$p_{к-1}=0,015$
IgG к VIIa	0,006 (0,001-0,009)	0,014 (0,007-0,022)	0,014 (0,009-0,018)	0,022 (0,016-0,027)	$p_{к-1}=0,006$
IgM к IXa	0,004 (0,002-0,008)	0,008 (0,004-0,011)	0,005 (0,003-0,015)	0,011 (0,006-0,016)	$p_{к-1}=0,035$
IgG к IXa	0,007 (0,003-0,011)	0,02 (0,013-0,022)	0,014 (0,012-0,018)	0,015 (0,012-0,023)	$p_{к-1}=0,023$; $p_{1-2}=0,046$; $p_{1-3}=0,049$

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; Ig – иммуноглобулин; $p_{к-1}$ – уровень значимости при сравнении контрольной и первой групп; p_{1-2} – при сравнении первой и второй групп; p_{1-3} – при сравнении первой и третьей групп.

фактора и появлению активированных факторов свёртывания крови. На активность последних могут влиять соответствующие натуральные аАт.

Целью исследования стало изучение содержания аАт к активированным факторам свёртывания крови у больных ИБС.

Для определения содержания аАт к тромбину (IIa), факторам VIIa и IXa была исследована сыворотка крови 31 больного ИБС, находившегося на лечении в кардиологическом отделении и блоке интенсивной терапии. Средний возраст пациентов составил $57,6 \pm 7,8$ лет, соотношение мужчин и женщин 4:1. Больные были разделены на три группы: первая – больные инфарктом миокарда в острую стадию (9 человек); вторая – пациенты с инфарктом миокарда в подострую стадию (9 человек), третья – со стабильной стенокардией II функционального класса (13 человек). Группу контроля составили 18 практически здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту. В исследование не включали больных с тяжёлой сопутствующей/фоновой патологией: заболеваниями крови, эндокринной системы, алкоголизмом, злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями.

Кровь забирали в стерильные вакуумные пробирки с натрия цитратом, центрифугировали при 3000 об/мин. Определение аАт к факторам свёртывания крови проводили по оригинальной методике Цыбикова Н.Н.

с соавт. [4]. Лунки интактных полистироловых планшетов сенсibilизировали активированными факторами свёртывания крови по общепринятой технологии. Свободные реактивно-способные участки полистирола блокировали забуференным раствором глицина с водородным показателем (рН) 7,4. Цитратную плазму разводили 1:100 изотоническим забуференным раствором натрия хлорида и инкубировали в лунках в течение 3 ч при комнатной температуре. Выявляли аАт [иммуноглобулины (Ig) классов М и G] с помощью моноклональных антител, меченных пероксидазой хрена, обычным способом (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Результаты выражали в единицах оптической плотности (ΔOD для длины волны 450 нм).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.1». Применяли методы непараметрической статистики. Для оценки достоверности сравниваемых групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

В острую стадию инфаркта миокарда по сравнению с контролем выявлено статистически значимое снижение количества аАт класса IgM к факторам VIIa и IXa (табл. 1). Такая же закономерность обнаружена в отношении аАт класса IgG к факторам VIIa ($p=0,006$) и IXa ($p=0,023$).

При сравнении групп с острой стадией инфаркта миокарда и со стабильной стено-

кардией выявлена следующая закономерность: большинство показателей (аАт класса IgM к Па, VIIa, IXa и аАт класса IgG к VIIa, IXa) в первой группе имели более высокие значения, чем в третьей, но достоверная разница отмечена только по содержанию IgG к фактору IXa. Несмотря на отсутствие статистической значимости, уровни аАт к факторам свёртывания крови в группе со стабильной стенокардией принимали промежуточные значения между группами с острой стадией инфаркта миокарда и контролем.

Для подострой стадии инфаркта миокарда по сравнению с контролем было характерно более низкое содержание аАт класса IgM к факторам Па, VIIa и IXa с параллельным увеличением аАт класса IgG к факторам свёртывания крови Па и IXa. Вместе с тем, такая тенденция отсутствовала для фактора VIIa. В подострую стадию инфаркта миокарда по сравнению с контрольной группой наблюдали снижение количества аАт как класса IgM, так и IgG. Однако описанные изменения не носили статистически значимого характера.

Ранее было показано, что при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания в первые дни заболевания содержание аАт к Па и Ха резко падает, а по мере выздоровления повышается и превосходит исходный уровень [3].

Можно предположить, что существовавшее нормальное количество аАт к активированным факторам свёртывания крови в острую стадию инфаркта миокарда истощается вследствие потребления их в реакциях антиген-антитело. Таким образом, по механизму отрицательной обратной связи блокируется чрезмерная внутрисосудистая гиперкоагуляция.

Снижение уровня аАт к активированным факторам свёртывания крови в острую стадию инфаркта миокарда может быть обусловлено несколькими механизмами [2, 3]: (1) образованием иммунных комплексов (активированный фактор свёртывания + аАт); (2) появлением/увеличением титра антиидиотипических антител, в том числе с энзиматическими свойствами (абзимы), которые или связывают, или ферментативно разрушают аАт, направленные против факторов коагуляции.

Вне зависимости от механизмов, подав-

ление ферментативной способности активированных факторов свёртывания соответствующими аАт предположительно имеет физиологическую целесообразность, так как предотвращает чрезмерную гиперкоагуляцию, тем самым происходит разрыв порочного круга (ишемия → эндотелиальная дисфункция → экспрессия тканевого фактора → гиперкоагуляция → тромбоз → ишемия).

С другой стороны, иммунные комплексы способны вызывать повреждение эндотелия и по механизму гиперчувствительности III типа инициировать тромбообразование, что может стать патофизиологической основой рецидивирующих инфарктов миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено снижение количества аАт класса IgM к факторам VIIa и IXa, а также IgG к VIIa и IXa в острую фазу инфаркта миокарда по сравнению с контролем.

2. Показано, что происходит снижение уровня IgG к фактору IXa в острую стадию инфаркта миокарда по сравнению с подострой стадией, а также стабильной стенокардией.

3. Такое снижение, вероятнее всего, обусловлено потреблением аАт при их связывании с избыточно образуемыми активированными факторами коагуляции.

Исследование выполнено на средства Российского фонда фундаментальных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гатиятов Ю.Ф., Цыбиков Н.Н. Аутоантитела к факторам свёртывания крови // Сибир. мед. ж., Иркутск. — 2011. — №4. — С. 34–38.
2. Кузник Б.И. Клеточные и гуморальные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита: Экспресс-издательство, 2010. — 832 с.
3. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Иммунный механизм регуляции системы гемостаза: роль каталитических аутоантител — абзимов // Тромбоз, гемостаз и реолог. — 2011. — №3. — С. 3–17.
4. Цыбиков Н.Н., Цыбикова Е.А. Уровень мозгоспецифического белка S100 В, аутоантител к нему и цитокинный профиль у больных алкогольным делирием // Мед. иммунол. — 2008. — №1 — С. 85–88.
5. Franchini M., Capra F., Nicolini N. et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: A systematic review // Med. Sci. Monit. — 2007. — Vol. 13 — P. 55–61.
6. Nevinsky G.A., Buneva V.N. Natural catalytic antibodies in norm, autoimmune, viral, and bacterial diseases // The Sci. World J. — 2010. — Vol. 10. — P. 1203–1233.