

УДК 616.1:616-07:616.084

Сучасні можливості первинної профілактики і ранньої діагностики серцево-судинних захворювань

О.Х. Дубовий, В.В. Колесник, В.І. Паламарчук, Н.В. Бортняк

*Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова***Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, хронічна ревматична хвороба серця, первинна профілактика, рання діагностика, еритроцитарні антигени, гаптоглобін.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) і хронічна ревматична хвороба серця (ХРХС) залишаються найбільш розповсюдженою патологією, яка є причиною інвалідизації і смертності населення. Первинній профілактиці вказаних захворювань приділяється велика увага, що дозволяє виділити групу осіб вже в дитячому і підлітковому віці, у яких велика ймовірність розвитку ІХС та ХРХС, і проводити весь комплекс лікувально-профілактичних заходів, особливо усунення факторів ризику ІХС, санацію вогнищ інфекції. Не менше значення має рання діагностика ІХС, коли атеросклеротичні зміни у вінцевих судинах мінімальні і проби з фізичним навантаженням негативні – тому своєчасно почате лікування може попередити прогресування хвороби.

Досі не в'яснене питання про фактори, яким належить провідна роль в розвитку ІХС. Лише біля половини хворих на ІХС можуть пов'язати хворобу з основними факторами ризику: гіпер- та дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, стресові ситуації, гіподинамія, ожиріння, куріння, цукровий діабет, належність до чоловічої статі (13). Другу ж половину складають особи, що не відносяться до групи ризику по ІХС. Це вказує на існування невідомих факторів, які сприяють розвитку атеросклерозу (8). Останнім часом почастишали випадки раптової смерті у людей, які не мали клінічних симптомів ІХС, а на аутопсії у них виявляли різко виражений атеросклероз коронарних артерій (5). В зв'язку з цим зрозуміла актуальність розпізнавання хвороби на доклінічній стадії, виявлення осіб, у яких найбільш вірогідне виникнення ІХС.

На фоні вираженого впливу зовнішніх факторів на захворюваність та смертність від ІХС роль спадкових факторів залишається менш вивченою, хоча на виникнення ІХС та її морфологічної основи коронарного атеросклерозу значно поряд з факторами зовнішнього середовища впливає спадковість (15). Відомо, що атеросклероз є наслідком порушення обміну ліпідів. Вивчення обміну ліпідів у сім'ях, де є хворі на ІХС, а також порівняння рівня ліпідів в сироватці крові в популяції доказує спадкову схильність до ІХС (6). Сімейне обстеження в 50-60% випадків виявляє генетичну схильність до ІХС (8).

Про важливе значення спадковості в розвитку ІХС свідчить:

Набагато вища порівняно з популяцією частота серцево-судинних захворювань серед членів сімей, де є хворі на ІХС, причому в декількох поколіннях.

Чіткий зв'язок частоти цих захворювань зі ступенем спорідненості з хворим на ІХС пробандом, тобто з числом спільних з хворим генів.

Особливо велика частота ІХС в сім'ях з несприятливою спадковістю по лінії обох батьків.

Клінічно вплив генетичних факторів проявляється:

Важким перебігом і початком в молодшому віці ІХС у людей з несприятливою спадковістю порівняно з контрольною групою.

Наявністю чіткої вікової кореляції ознак цієї хвороби між батьками та дітьми.

Вивчення формування спадкової схильності до ІХС дозволяє вважати, що вона реалізується через генетично обумовлені структурні особливості і функціональний стан судинної системи (порушення судинного

тону, дисфункція ендотелію, особливості обміну ліпідів, системи гемокоагуляції, нейроендокринної системи та інших регуляторних механізмів (11).

На основі викладеного вище можна зробити висновок, що успадковується не сама хвороба, а лише схильність до неї, яка реалізується в ІХС при взаємодії специфічного генотипу з несприятливими факторами зовнішнього середовища. Враховуючи взаємозв'язки між окремими факторами, які асоціюються з ІХС, люди з обтяженою спадковістю входять в групу ризику по ІХС. Вони повинні перебувати на диспансерному обліку навіть при відсутності клінічних симптомів хвороби.

Другу групу становлять особи, які мають певні еритроцитарні антигени (ЕА).

Успіхи генетики та імунології дозволили висунути ряд гіпотез, відносно зв'язку антигенів крові з хворобами людини. Вважається, що мінливість імунної реактивності може бути генетично детермінована варіантами імунної відповіді імунокомпетентних клітин на антиген, наявністю спільних антигенів у патогенного агента та господаря. Відомо, що імунна відповідь, її сила, специфічність, динаміка генетично детерміновані і оскільки імунна система контролює (здійснює) функціонування живого організму як єдиного цілого як в умовах хвороби, так і в умовах одужання – актуальним завданням медицини явились пошуки генетичних факторів, асоційованих з хворобами людини. Такими факторами в першу чергу вважаються антигени імунної системи – генетичні маркери індивідуальності. Серед них виділені антигени еритроцитів та антигени лейкоцитів (HLA антигени), про які є достатньо повні дані відносно їх структури та типів у людини.

Багато авторів описують кореляцію між групами крові АВО та частотою серцево-судинних захворювань (14). В більшості робіт відмічається підвищена небезпека ІХС в осіб з групою крові А(II) або В(III). Однак орієнтація на еритроцитарні антигени (ЕА) системи АВО, як можливі генетичні маркери хвороби приблизна, оскільки особи з групою крові А(II) часто хворіють на цукровий діабет, хронічні бронхіти, ревматоїдний артрит, ХРХСГ, злоякісні пухлини. Тому доцільно розширити перелік визначення ЕА. Проводились дослідження по виявленню частоти окремих ЕА системи резус, М, N, P, HLA антигенів (13). Зараз ряд авторів опублікували результати визначення інших генетичних маркерів крові. Частіше серед пацієнтів з ІХС виявляють поліморфізм $PI^{A1/A2}$ гена $GPIII_L$ і поліморфізм 677T/T гена $MTHFR$ (7,15).

Проте, досі не ясно, які особи найбільш схильні до розвитку ІХС. Причина в тому, що не проводились вивчення комбінацій генетичних маркерів у хворих на ІХС. Саме комбінація (асоціація) генетичних маркерів дає можливість виділити осіб з генетичною схильністю до ІХС та розробити для них довготермінові програми первинної профілактики хвороби. Це має найбільшу цінність в плані вирішення практично важливих завдань профілактики серед здорових осіб.

Велику увагу в останні роки приділяють питанням імуногенетики та імунопатології. Доказана роль генетичних механізмів в імунних реакціях – тобто існують гени високої та низької імунної відповіді на ті чи інші антигени. Клінічні та експериментальні дослідження підтверджують роль імунної системи в патогенезі ІХС (2). Найінтенсивніше гуморальний та клітинний імунітет при ІХС стали вивчати після виявлення антигенних властивостей бета-ліпопротеїдів та атеросклеротично змінених судин (4). Виявлені антитіла до внутрішнього, середнього та зовнішнього шарів атеросклеротично зміненої аорти (9). Дані, отримані при аутопсії у людини та в експерименті на тваринах, підтверджують гіпотезу про те, що патологічні зміни стінок кровеносних судин проходять з участю імунологічних механізмів, які відіграють важливу роль в атерогенезі. На жаль, імунологічні та генетичні дослідження проводились ізольовано, що не давало чіткого уявлення про зв'язок напруженості імунологічної відповіді з генетичними особливостями організму.

Одне з важливих завдань охорони здоров'я – рання діагностика та профілактика ІХС. Проби з фізичним навантаженням вказують на уже сформований атеросклероз. Імунологічні тести, зокрема, реакція Уанье з антигеном атеросклеротично зміненою аортою, може бути використана для ранньої діагностики ІХС, що дозволить провести комплекс профілактичних заходів (вторинну профілактику хвороби).

Однак, з нашої точки зору, більш важлива первинна профілактика ІХС.

Мета нашого дослідження – виділити серед здорових осіб групу ризику по ІХС, де немає спадкової схильності та 2-3 відомих факторів ризику хвороби, розробити наукові рекомендації для первинної профілактики ІХС і ХРХС з врахуванням показників ЕА та гаптоглобінів (Hr), запропонувати додаткові критерії ранньої діагностики ІХС з використанням імунологічних методів.

Матеріал і методи

З метою первинної профілактики ІХС і ХРХС вивчені асоціації еритроцитарних антигенів (ЕА) системи АВО, резус-фактор, М, N, P, Levis із застосуванням анти-сироваток, а також (Hr). Фенотипи Hr визначались методом електрофорезу в крохмально-агаровому гелі, фракції Hr виявляли по пероксидазній активності комплексів із гемоглобіном в системах, які містять в собі бензидин і перекис водню. Для ранньої діагностики ІХС вивчався титр антитіл до антигенів з внутрішнього, середнього та зовнішнього шарів атеросклеротично зміненої аорти в реакції Уанье. Крім того, здійснювалась реакція з антигеном, одержаним із аорти молодих осіб віком 19-22 років, які загинули від травм.

Готували антиген у вигляді водно-сольових екстрактів аорти осіб, які померли від ІХС у віці 68-72 років

з I(0) групою крові резус негативної. Виділялись ділянки аорти найбільш вражені атеросклеротичними бляшками. Аорта була поділена на внутрішній, середній та зовнішній шари. Тканину відмивали від крові, подрібнювали, розтирали з кварцевим піском до гомогенної маси, додавали холодний розчин 0,9% хлориду натрію в пропорції 1:4. Після добової екстракції при температурі +4°C гомогенат центрифугували і надосадочну рідину використовували в якості антигену. Склад білка в антигені доводився до 10мг/мл. Для тривалого зберігання аортальні антигени отримували у вигляді порошка після випарування води в чашці Петрі. Цей антиген згодом використали для постановки реакції Уаньє в модифікації Н.Н. Клемпарської (10).

Обстежено 104 хворих на ІХС: стабільна стенокардія напруження I-II функціонального клапану (ФК) встановлена у 50 хворих у віці 47-68 років, чоловіків – 26, жінок – 24 (I група), II-III фк у 54 хворих у віці 54-72 років, чоловіків 28, жінок 26 (II група). Діагноз ІХС згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (17) було підтверджено даними велоергометрії, холтеровського моніторингу ЕКГ. Контрольну (III) групу становили 86 здорових осіб віком 18-24 років. Також обстежено 72 хворих на ХРХС – 34 чоловіків, 38 жінок у віці від 26 до 39 років. Помірна активність процесу була у 28 хворих, мінімальна – у 44. У всіх хворих виявлена мітральна вада серця (мітральна недостатність), стадія компенсації у 23 хворих, субкомпенсації у 49. Діагноз ХРХС встановлено згідно критеріїв діагностики та лікування ревматичних хвороб, Україна 2004р. (12), а також Європейського товариства кардіологів, 2007р. (1). Для підтвердження мітральної вади серця використовували метод ехокардіографії, електрокардіографії, рентгенологічне дослідження.

Результати і обговорення

У хворих на стабільну стенокардію напруження i-ii фк виявили такі асоціації EA: Rh+M+N+P+Lea-Leb- i Rh+M+N+P-Lea-Leb-. Розподіл фенотипів Hp у здорових осіб був таким: Hp 1-1-14,2%, Hp 2-1-48,3%, Hp 2-2-37,5%. В загальній групі хворих на ІХС частіше зустрічалися власники Hp 2-2 порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У хворих на ХРХС були такі асоціації EA: Rh+M+N+P+Lea-Leb-, Hp 2-1 ($p < 0,05$). У хворих на ІХС I групи виявлені антитіла до внутрішнього шару аорти і у 34% з них до середнього. У хворих II групи були антитіла у високому титрі не тільки до внутрішнього шару аорти, а й також до середнього, а у окремих хворих – до зовнішнього шару атеросклеротично зміненої аорти, що свідчить про більш глибоке враження судин ($p < 0,05$). Негативні результати одержані з антигеном із атеросклеротично зміненої аорти у здорових осіб – контрольна група ($p < 0,01$). Реакція з антигеном із незміненої аорти виявила антитіла у хворих на ІХС у 42%.

У 5 хворих віком 35-37 років були виявлені антитіла до внутрішнього шару атеросклеротично зміненої аорти, хоча проби з фізичним навантаженням (велоергометрія) були ще негативні.

Звертає увагу той факт, що асоціації EA і Hp у хворих на ІХС та ХРХС різні. У попередніх публікаціях нами представлені результати вивчення EA у хворих на ревматоїдний артрит, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет – відмічені інші поєднання згаданих антигенів, що свідчить про потенційну високу інформативність методу. Точність дослідження зростає при збільшенні кількості EA.

По літературним даним недостатня увага приділялась до заходів, спрямованих на профілактику основних неінфекційних захворювань: серцево-судинних, пухлин, цукрового діабету, захворювань органів дихання та інш. Це зв'язано з тим, що немає науково обґрунтованої програми по виявленню осіб з ймовірністю виникнення того чи іншого захворювання. На думку вчених стан здоров'я населення залежить від успіхів медицини, лікарської діяльності, генетичної інформації, впливу середовища (це 50%), на 50% стан здоров'я залежить від способу життя людини. Очевидно, що заходи про зміну способу життя населення направлені на зменшення впливу таких факторів ризику ІХС як паління, гіподинамія, емоційні стреси, надмірне харчування та ін. можуть бути ефективнішими при врахуванні родинного анамнезу кожного індивіда, а також результатів вивчення комплексу генетичних маркерів крові якими є еритроцитарні антигени системи ABO, резус-фактора, M, N, P, Lewis, що дозволить виділити групи ризику по ІХС і провести первинну профілактику хвороби.

Немає сумніву в тому, що проведення профілактичних та лікувальних заходів ІХС і ХРХС потребує відносно нових підходів з урахуванням генетичних досліджень. Таким чином, результати дослідження дають право рекомендувати вивчення EA і Hp при обстеженні населення для виявлення осіб, які мають схильність до захворювання не лише ІХС та ХРХС, але й іншої патології внутрішніх органів. Це дасть можливість здійснювати цільові заходи первинної профілактики захворювань, починаючи її з дитячого та підліткового віку.

В той же час генетичні підходи до профілактики ІХС і ХРХС не являються альтернативними, а лише доповнюють та підвищують ефективність загальноприйнятих лікувальних та профілактичних заходів, їх значимість в системі охорони здоров'я безсумнівна.

Висновки

Визначення EA і Нр дозволяє виділити групу осіб підвищеного ризику щодо до ІХС і ХРХС – це дасть можливість більш активно проводити їм увесь комплекс профілактичних заходів.

Використання реакції Уаньє з антигеном атеросклеротично зміненої аорти є додатковим тестом для ранньої діагностики ІХС.

Література

1. Амосова К.М. Диагностика и лечение клапанных пороков сердца. Основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов 2007г. часть 1 // Серце і судини. – 2007.-№3.-С.8-21
2. Бабов К.Д. Особенности иммунного статуса больных с различными клиническими формами ишемической болезни сердца // Укр.кардіол.журн.-1995.-№2.-С.22-26.
3. Баллюзек М.Ф., Бондаренко Б.В., Наддубский Г.А. Выявление индивидуальной предрасположенности к инфаркту миокарда по иммуногенетическому статусу // Кардиология.-1987.-№ 2.- С.60-63.
4. Брусилевский В.С., Грохотова С.Г., Хендогоина В.Т. К вопросу об антигенных свойствах аорты человека при атеросклерозе // Терапевт.арх.-1972.-№9.-С.19-22.
5. Бузишвили Ю.П., Кабулова Р.П., Ханашвили Е.М. Особенности поражения коронарного русла у больных безболевого ишемией миокарда // Кардиология.-2004.-№2.-С.4-7.
6. Давыденкова Е.Ф., Шафрин М.Г., Векслер Б.М. Липиды крови в семьях больных ишемической болезнью сердца // Кардиология.-1989.-№6.-С.10-15.
7. Закирова В.Б., Бровкин А.Н., Галева З.М., и др. Генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных после острого коронарного синдрома // Кардиология.-2008.-№11.-С.14-18
8. Ильинский Б.В., Клевава С.К. Ишемическая болезнь сердца и наследственность.-А.: Медицина, 1985.-175с.
9. Кишев М.Т. Антигенные свойства различных слоев стенки сосудов человека при атеросклерозе // Кардиология.-1970.-№3.-С.100-103.
10. Клемарская Н.Н., Раева Н.В. Исследование аутоиммунитизации при лучевой болезни методом Уаньє // Бюлл.экспериментальной биологии и медицины.-1961.-№5.-С.77-81.
11. Коваленко В.М., Гуля Н.М. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца // Укр.кардіол.журн.-2002.-№3.-С.5-9.
12. Коваленко В.М., Шуба Н.М., Гайко Г.В. і інші. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ. 2004р. 156с.
13. Константинов В.В., Жуковский Р.С., Тимофеева Т.Н. Ишемическая болезнь сердца. Факторы риска и смертность среди мужского населения // Кардиология.-1996.-№1.-С.37-41.
14. Мещалкин Е.Н., Окунова Г.Н., Власов Ю.А. Группы крови системы АВО и Rh у больных с сердечно-сосудистой патологией // Кардиология.-1981.-№4.-С.46-50.
15. Мешков А.Н., Стамбольский А.В., Никитина А.А. Генетические факторы риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с семейной гиперхолестеринемией // Кардиология.-2005.-№7.-С.10-14.
16. Павлова Т.В., Поляков В.П., Дуляков А.В., и др. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология.-2009.-№4.-С.9-13.
17. Fox K., Garsia M.A., Ardissin D. et al Guidelines of management of stable angina pectoris: executive summary // Eur.Heart J.-2006.-vol.27.-p.1341-1381.

Современные возможности первичной профилактики и ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

А.Ф. Дубовой, В.В. Колесник, В.И. Паламарчук, Н.В. Бортняк

Обследовано 104 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте 47-72 лет включая 54 мужчин, 50 женщин и 72 больных хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) в возрасте от 26 до 39 лет (34 мужчины и 38 женщин). Определены ассоциации эритроцитарных антигенов (ЭА), гаптоглобинов (Нр) крови, а также антитела к внутреннему, среднему и наружному слою атеросклеротически измененной аорты. Изучение ЭА и Нр позволяет выделить группу лиц повышенного риска в отношении ИБС и ХРБС, что даёт возможность проведения первичной профилактики этих заболеваний. Использование иммунологических методов с антигеном атеросклеротически измененной аорты-дополнительный тест для ранней диагностики ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая ревматическая болезнь сердца, первичная профилактика, ранняя диагностика, эритроцитарные антигены, гаптоглобины.

Modern possibilities of the primary prophylaxis and early diagnosis cardiovascular diseases

A.F. Dubovoy, V.V. Kolesnik, V.I. Palamarchuk, N.V. Bortniak

104 patients from 47 to 72 years old, including 54 men, 50 women with ischemic heart disease (IHD) and 72 patients with chronic rheumatic heart disease (CRHD) from 26 to 39 years old (34 men, 38 women) have been examined. Erythrocytes antigens combinations (EA), blood haptoglobins (Hp), antibodies to the internal, middle and external atherosclerotic alteration aorta layer were determined. EA and Hp study makes it possible to select the higher risk group to IHD and CRHD – there is possibility to realization of the primary prophylaxis this diseases. Employment immunologic methods with atherosclerotic alteration aorta antigen is additional test at the early diagnosis IHD.

Key words: ischemic heart disease, chronic rheumatic heart disease, primary prophylaxis, early diagnosis, erythrocytes antigens, haptoglobins.