

УДК 616.127-005.8-085+616.155.1

© Коллектив авторов, 2012.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА И РЕАКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Э.Ф. Баринов, А.М. Гнилорыбов, О.Н. Сулаева, М.А. Киреева*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра гистологии цитологии и эмбриологии (зав. – д. мед. н., профессор Э.Ф. Баринов), г. Донецк.*

GENDER FEATURES OF RISK FACTORS AND REACTION OF PERIPHERAL BLOOD UNDER MYOCARDIAL INFARCTION

E.F. Barinov, A.M. Gnilorybov, O.N. Sulaieva, M.A. Kireyeva

SUMMARY

In this paper we analyzed the clinical, instrumental and laboratory data in 147 patients with infarction of myocardium (IM). It was shown that in women with IM the most important risk factors are age after 70, violation of lipid and carbohydrates metabolism, myocardial remodeling accompanied with increased pre- and after-loading on heart. IM in men was registered in 55-60 years and associated with the violation of immune reactivity, in particular – the response of monocytes. This fact determines the perspective of the L-arginine metabolism analysis to understand the gender differences in the pathogenesis of IM.

ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ФАКТОРІВ РИЗИКУ І РЕАКЦІЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

Е.Ф. Барінов, А.М. Гнілорибов, О.М. Сулаєва, М.О. Кіреєва

РЕЗЮМЕ

У роботі проведено аналіз клініко-інструментальних і лабораторних 147 пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ). Показано, що у жінок найбільш важливими факторами ризику ІМ є вік (старше за 70 років), порушення метаболізму, ремоделювання міокарда на тлі підвищення перед- і післянавантаження. Розвиток ІМ у чоловіків у віці 55-60 років на тлі менш виражених зрушень метаболізму був асоційований з порушенням імунологічної реактивності, зокрема – реакції моноцитів, що визначає перспективність аналізу метаболізму L-аргініну в з'ясуванні гендерних відмін патогенезу ІМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гендерные особенности, факторы риска.

Острый инфаркт миокарда (ИМ) остается одной из наиболее распространенных причин смерти в индустриальных странах, а на отдаленные последствия инфаркта миокарда, особенно на хроническую сердечную недостаточность, приходится все возрастающая доля ресурсов здравоохранения [3, 8]. В эпидемиологическом Фремингемском исследовании были выявлены факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, большинство из которых достаточно легко оценить при визите к врачу: систолическое артериальное давление, уровень липидов крови, толерантность к глюкозе, курение и гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ [6]. Для прогнозирования риска ИМ после коронарного эпизода разработаны формулы на основании совокупного влияния возраста, сахарного диабета (СД), показателей общего холестерина и холестерина ЛПВП, а также систолического артериального давления.

Попытка проникнуть в суть механизмов, реализующих эффекты ФР, позволила определить роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы, рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда, экспрессии различных микро-РНК и пр. [5]. У представителей обоих полов имеются одни и те же факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако некоторые из них свойственны только

женщинам. Сейчас пересматриваются сложившиеся стереотипы в отношении гендерных особенностей манифестации, течения, диагностики и терапии ИМ. Выявлены также гендерные особенности терапии ИМ с использованием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов к ангиотензину II, сердечных гликозидов и др. [8].

Тем не менее, разные подходы к оценке гендерных различий при ИМ не позволили определить фоновые факторы, играющие ключевую роль в развитии ИМ, а также ответить на вопрос, нарушение каких компенсаторно-приспособительных механизмов определяет манифестацию ИМ у пациентов разного пола. Ответы на данные вопросы могут быть получены не только в эпидемиологическом исследовании, но и при системном анализе клинико-инструментальных и лабораторных данных, отражающих состояние атеросклеротической бляшки и пораженного миокарда с одной стороны и реакцию организма на повреждение миокарда - с другой. Данный подход определил цель данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе проведен анализ клинико-лабораторных данных 147 пациентов с острым инфарктом миокарда, сопровождающимся элевацией сегмента ST (STEMI). Всем пациентам в остром периоде ИМ была

выполнена коронароангиография (ангиографическая система Toshiba Infinitix) и стентирование инфаркт-зависимой коронарной артерии. Учитывали возраст, пол, массу тела, наличие коморбидной патологии, особенности клинической манифестации ИМ, сроки госпитализации пациента, функциональный класс сердечной недостаточности (СН) (классификация Украинского научного общества кардиологов) [1], анамнестические факторы. В статистический анализ были включены данные коронарографии, позволяющей уточнить топографию поражения и степень окклюзии коронарных артерий, а также результаты эхокардиографии, отражающие ремоделирование камер сердца, наличие систолической и диастолической дисфункции желудочков. Верификацию ИМ проводили на основании определения уровня тропонина в периферической крови (COBAS 6000, Roche®). Реактивность периферической крови оценивали по показателям лейкоцитарной формулы и рассчитанным лейкоцитарным индексам. Полученные данные обрабатывали с использованием непараметрических критериев. Оценивали медиану и ошибку медианы, при корреляционном анализе использовали показатель ранговой корреляции Спирмена, оценку межгрупповых различий проводили с использованием W-критерия Вилкоксона [2]. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С диагнозом ИМ мужчин госпитализировали чаще (82,3%), и это согласуется с данными литературы о наличии гендерных различий при ИМ, в частности подтверждено, что частота выявленного ИМ у мужчин в 4-5 раз выше, чем у женщин [6]. При этом были выявлены значимые возрастные различия у обследованных пациентов мужского и женского пола. Возраст мужской популяции составлял 57 ± 2 лет, тогда как у женщин преобладали лица более старшей возрастной группы - $72,5 \pm 3,3$ лет ($p < 0,01$). Наиболее частой формой манифестации ИМ, не зависимо от пола и возраста, был типичный ангинозный приступ. Среди атипичных форм у мужчин преобладал безболевого вариант (встречался у 14,1% по сравнению с 3,8% у женщин; $p < 0,01$). Независимо от формы клинической манифестации, для пациентов мужского пола была более характерна быстрая госпитализация. Так, в течение первых 2-х часов после появления клинических симптомов ИМ было госпитализировано 39,7% мужчин, тогда как среди женщин данный показатель составлял только 23,1% ($p < 0,05$).

Анализ фоновой патологии также выявил существенные гендерные различия. Так, ИМ у женщин гораздо чаще развивался на фоне артериальной гипертензии (АГ) – в 96,1%, по сравнению с 68,6% у мужчин ($p = 0,02$). Возможно, это обусловлено гендерными особенностями взаимоотношений ренин-

ангиотензин-альдостероновой, симпато-адреналовой систем и эндотелием. В 46,1% случаев у женщин был зарегистрирован СД, тогда как среди мужчин частота данной патологии была существенно ниже и составляла 15,7% ($p < 0,01$). По сути, данные факты не удивительны, учитывая известную ассоциацию АГ и СД с возрастом [4], и представленный в исследовании более старший контингент женщин. Наличие коморбидности ИМ и СД ставит перед кардиологами ряд сложных задач, связанных с оптимизацией тактики лечения, учитывая выраженность нарушений катехоламинергической и эндотелий-зависимой регуляции сосудистого тонуса, проагрегантного состояния тромбоцитов и пр. Вероятно, этими патогенетическими механизмами, наряду с возрастным ограничением мощности антиоксидантной системы и уровня цитопротекторов (в том числе и белков теплового шока), объясняется наличие более выраженной сердечной недостаточности у женщин при ИМ, по сравнению с пациентами мужского пола. Так, у мужчин по данным частотного анализа СН2 была зарегистрирована в 45,5% случаев, у остальных пациентов установлена СН1. Иное распределение было характерно для женщин: СН1 стадии была зафиксирована только у 11,5%, в 65,4% случаев регистрировали СН2, и у 23,1% пациентов развивалась СН3. Результаты корреляционного анализа подтверждают, что тяжесть СН у женщин связана как с наличием СД ($r = 0,399$, $p < 0,05$), так и возрастом пациенток ($r = 0,562$, $p < 0,01$).

Закономерно, что у женщин более часто регистрировали в анамнезе сердечно-сосудистые осложнения: стенокардию напряжения (73,1% по сравнению с 49,6% у мужчин соответственно; $p < 0,05$), эпизод ранее перенесенного ИМ (26,9% против 18,2% у мужчин; $p < 0,05$) или инсульта (11,5% против 5,8% у мужчин; $p < 0,05$). Немаловажным фактором риска, характеризующим гендерные различия патогенеза ИМ, является увеличение массы тела (ожирение). Среди женщин значительно чаще отмечалась избыточная масса тела (46,2% против 21,5% у мужчин; $p < 0,01$), что ассоциировалось с гиперхолестеринемией и гиперлипидемией.

Гендерные особенности дисрегуляции и метаболического статуса пациентов с ИМ, наряду с возрастными изменениями, проявлялись различиями геометрии и функционального состояния сердца. Так, у мужчин в 35,5% случаев ИМ развивался на фоне гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), у 50,4% пациентов зафиксирована его дилатация. Этот факт сочетался наличием у пациентов мужского пола систолической и диастолической дисфункции – соответственно в 51,2% и 63,6% случаев. В то же время у всех пациентов женского пола у всех зарегистрирована дилатация ЛЖ, а частота обнаружения систолической и диастолической дисфункции достигала 75%.

Интересные результаты были получены при анализе данных коронарографии. Несмотря на разный уровень ремоделирования сердца и степень компенсации насосной функции желудочков, не выявлено гендерных различий локализации ИМ, вовлечения в тромбоз ветвей коронарных сосудов и частоты их сочетанного поражения (20,7 и 26,9% соответственно у мужчин и женщин), степени окклюзии. Только поражение огибающей коронарной артерии было умеренно связано с наличием СД ($r=0,511$, $p<0,01$), что может отражать «уязвимость» данного бассейна (угол ветвления, длина и диаметр просвета) к патогенетическим факторам СД [7].

Не установлены гендерные различия в уровне тропонина плазмы крови. Как оказалось, данный показатель сопряжен с длительностью промежутка времени после манифестации заболевания ($r=0,425$, $p<0,05$) и независимо от пола и возраста был значимо выше у пациентов с сочетанной окклюзией нескольких ветвей коронарных сосудов по сравнению с изолированным поражением ($p=0,01$).

Анализ реакции системы периферической крови при ИМ выявил повышение гематокрита, умеренный лейкоцитоз с повышением количества нейтрофилов. Стоит отметить, однако, что уровень лейкоцитов варьировал от 4 до $16 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов обоего пола. При этом у женщин чаще обнаруживали нейтрофилез и лимфоцитопению. Это предопределило гендерные различия лимфогранулоцитарного индекса (ЛГИ), который был статистически значимо выше у пациентов мужского пола ($p<0,01$). Количество моноцитов у мужчин было существенно ниже, чем у женщин и здоровых индивидуумов, и составляло $1,5 \pm 0,3$ %. С одной стороны, снижение количества моноцитов в периферической крови при ИМ может быть результатом их вовлечения (рекрутирования) в атеротромбоз, провоцирующий окклюзию коронарных сосудов, а также в зону повреждения. С другой стороны, дисфункция моноцитов, являющихся предшественниками макрофагов и антиген-презентирующих клеток (АПК), предопределяет нарушение механизмов ограничения острого воспаления и скорость репаративных процессов. Интересно, что количество моноцитов было связано с диастолической дисфункцией ($r=0,713$), что может отражать участие системы моноцит-макрофаг в нарушении структурно-функционального состояния сердца.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты работы позволяют обозначить необходимость индивидуального подхода к ведению больных ИМ в зависимости от пола и с учетом распространенности факторов риска. Проведенный анализ гендерных различий клинико-инструментальных и лабораторных данных у

пациентов с ИМ показал, что у женщин наиболее значимыми факторами риска ИМ являются возраст (70-75 лет), наличие СД и АГ (увеличение пред- и постнагрузки), и тяжесть метаболических нарушений миокарда, ожирение и значительное увеличение количества нейтрофилов. Это определяет роль мер профилактики и коррекции ИБС у пациенток пожилого возраста и необходимость эффективной гиполипидемической терапии. Развитие ИМ у мужчин в возрасте 55-60 лет на фоне менее выраженных нарушений метаболизма липидов и АД требует более глубокого анализа патогенетических факторов ИМ, не попадающих в традиционные шкалы скрининга факторов риска, в частности, оценки реактивности организма и статуса иммунной системы. Одним из наиболее перспективным объектов дальнейших исследований при этом можно считать моноциты-макрофаги, активно участвующие в метаболизме L-аргинина, регуляции воспаления, репарации и фиброзе, а также модуляции тромбогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронков Л. Г. Класифікація хронічної серцевої недостатності / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, Г. В. Дзяк. – К.: Четверта хвиля, 2002. – 20 с.
2. Лях Ю. Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко – Д.: Папакица, 2006. – 214 с.
3. Симоненко В.Б. Структура факторов риска и особенности клинического течения острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста / В. Б. Симоненко, Е. А. Шойму, А. В. Демьяненко // Клиническая медицина. – 2009. – № 7. – С. 17-19.
4. Bujak M. Aging-Related Defects Are Associated With Adverse Cardiac Remodeling in a Mouse Model of Reperfused Myocardial Infarction / M. Bujak, H. J. Kweon, K. Chatila // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 1384-1392.
5. Bergmeier W. The role of platelet adhesion receptor GPIIb/IIIa far exceeds that of its main ligand, von Willebrand factor, in arterial thrombosis / W. Bergmeier, C.L. Piffath // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103. – P. 16900-16905.
6. Kannel W. B. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology / W. B. Kannel // J. Am. Coll. Cardiol. – 1990. – Vol. 15. – P. 206-211.
7. Pieske B. Impact of diabetes and hypertension on the heart / B. Pieske, R. Wachter // Curr. Opin. Cardiol. – 2008. – Vol. 23. – P. 340-349.
8. Kumar A. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management / A. Kumar, C. P. Cannon // Mayo Clin. Proc. – 2009. – Vol. 84. – P. 917-938.