

УДК 616.12-009.72-06:616.127-005.8]-008.6-036.11-07:616.155.1

DOI 10.17816/pmj35629-35

СВЯЗЬ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЭРИТРОЦИТОВ И ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Т.А. Мартынова^{1*}, Н.И. Максимов², М.М. Главатских²

¹Республиканский клиничко-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск

²Ижевская государственная медицинская академия, Россия

RELATIONSHIP BETWEEN ELECTROKINETIC PARAMETERS OF RED BLOOD CELLS AND ACUTE CORONARY SYNDROME

T.A. Martynova^{1*}, N.I. Maksimov², M.M. Glavatskiib²

¹Republican Clinicodiagnostic Center of the Ministry of Healthcare of Udmurt Republic, Izhevsk,

²Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Оценить состояние электрокинетических свойств эритроцитов при различных вариантах течения острого коронарного синдрома (ОКС).

Материалы и методы. Представлена оценка клинических и лабораторно-инструментальных данных 201 пациента с ОКС, результатов электрокинетических параметров эритроцитов и выявлены их предикторы.

Результаты. По электрокинетическим показателям эритроцитов достоверных различий в группах не выявлено. Средняя амплитуда колебания эритроцитов (САКЭ) в 1-й группе составила $1,83 \pm 0,05$, во 2-й группе – $1,75 \pm 0,06$ ($t = 0,955$, $p = 0,341$). Процент неподвижных эритроцитов (ПНЭ) у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСпбST) – $15,6 \pm 1,45$, у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) – $13,54 \pm 1,64$ ($t = 0,957$, $p = 0,339$). В группе использовались методы множественного дисперсионного и регрессионного анализа. Предикторами показателя ПНЭ в группе ОКСбпST оказались толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ), индекс коронарной недостаточности (ИКН), при ОКСпST – ТКИМ, САКЭ, уровень тропонина I и АСТ. В группе ОКСпST предикторами САКЭ явились ПНЭ и уровень тропонина I, при ОКСбпST предикторов, влияющих на САКЭ, не выявлено.

Выводы. В группе ОКСбпST выявлены предикторы, влияющие на ПНЭ: ТКИМ, ИКН, диастолическая дисфункция ЛЖ. У пациентов с ОКСпST определены предикторы, влияющие на электрокинетические свойства эритроцитов: ТКИМ, АСТ, тропонин I. Основной вклад в изменение электрокинетических параметров эритроцитов при ОКС вносит атеросклеротический процесс, однако при ОКСбпST в первую очередь имеет значение структурно-функциональное состояние миокарда, а при ОКСпST – выраженность резорбционно-некротического синдрома.

Ключевые слова. Электрокинетические свойства эритроцитов, острый коронарный синдром, предикторы.

© Мартынова Т.А., Максимов Н.И., Главатских М.М., 2018

тел. +7 912 959 12 28

e-mail: tatyana_martynova@list.ru

[Мартынова Т.А. (*контактное лицо) – врач-кардиолог лечебно-диагностического отделения, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП; Максимов Н.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП; Главатских М.М. – кандидат психологических наук, доцент кафедры педагогики, психологии и психосоматической медицины].

Aim. To assess the state of electrokinetic properties of red blood cells in different variants of the course of acute coronary syndrome (ACS).

Materials and methods. The study deals with the assessment of clinical and laboratory-instrumental data from 201 patients with ACS, the results of electrokinetic parameters of red blood cells, their predictors.

Results. According to electrokinetic indices of erythrocytes, no reliable differences between the groups were found out. The mean red blood cell oscillation amplitude (MRBCOA) in group 1 was 1.83 ± 0.05 , in group 2 – 1.75 ± 0.06 ($t = 0.955$, $p = 0.341$). Stationary red blood cell percentage (SRBCP) in patients with NSTEMI-ACS was 15.6 ± 1.45 , in patients with STEMI-ACS – 13.54 ± 1.64 ($t = 0.957$, $p = 0.339$). The methods of multiple discrete and regressive analysis were used. Predictors of SRBCP indices in NSTEMI-ACS group appeared to be intima-media complex thickness (IMCT), left ventricle diastolic dysfunction, coronary insufficiency index (CII); in STEMI-ACS group – IMCT, MRBCOA, troponin I and AST levels. In STEMI-ACS group, predictors of MRBCOA were SRBCP and troponin I level, in NSTEMI-ACS – no predictors, influencing MRBCOA were revealed.

Conclusions. In NSTEMI-ACS group, the following predictors, influencing SRBCP were detected: IMCT, CII, LV diastolic dysfunction. In patients of STEMI-ACS group, there were found the predictors, influencing electrokinetic properties of red blood cells: IMCT, AST, troponin I. In acute coronary syndrome, changes in electrokinetic parameters of red blood cells are mainly influenced by atherosclerotic process, however, in NSTEMI-ACS, structural-functional status of myocardium is of primary significance, and in STEMI-ACS – the degree of manifestation of resorptive-necrotic syndrome.

Key words. Electrokinetic properties of red blood cells, acute coronary syndrome, predictors.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Росстата за 2017 г., смертность от сердечно-сосудистых заболеваний из расчета на 100 тысяч населения составила 584,7 в РФ и 530,7 в Удмуртской Республике (УР). Весомую долю в структуру смертности от сердечно-сосудистых заболеваний вносит ишемическая болезнь сердца, в первую очередь за счет острого коронарного синдрома (ОКС). Морфологической основой ОКС является атеросклероз коронарных артерий, который включает в себя не только развитие атерогенной дислипидемии, но и оксидативный стресс, дисфункцию эндотелия и сосудистое воспаление [2]. В настоящее время большое внимание уделяется разработке моделей прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС, однако они ретроспективны и, как правило, построены на данных анамнеза, результатах электрокардиографии (ЭКГ), маркерах повреждения миокарда и некоторых факторах воспаления [8].

В патогенезе коронарного атеросклероза большую роль играют реологические характеристики крови. С возрастанием вязкости крови уменьшается скорость диффузии, падает электропроводность клеток, вплоть до полной останковки, что имеет первостепенное значение для жизненных процессов в организме. Эритроцит является удобной моделью для изучения действия различных эндо- и экзогенных факторов благодаря своей структурной и функциональной особенности, что позволяет использовать клетку в качестве объекта для изучения состояния организма как в норме, так и при патологии [11]. Анализ литературных данных свидетельствует об изменении электрокинетических свойств эритроцитов при различных заболеваниях. Снижение мембранного потенциала вследствие изменения структуры клеточных мембран эритроцитов отмечается при ишемической болезни сердца, физических нагрузках и психоэмоциональном напряжении; также у пациентов, страдающих хроническим гепатитом, при инфекционных и опухолевых процессах [4–7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами оценивались клинические данные, биохимические показатели крови, маркеры некроза миокарда, электрокардиография, снятая в 12 стандартных отведениях. Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась с помощью ультразвукового аппарата Siemens Acuson CV 70 (Япония) по стандартной методике и из стандартных доступов. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) оценивалась по отношению E/e' (в норме не более 8) [1]. О наличии атеросклеротического процесса судили по изменению толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (в норме менее 0,9 мм) с помощью ультразвукового аппарата Siemens Acuson CV 70. Оценка состояния коронарных артерий (КА) осуществлялось на основании данных коронароангиографии (КАГ). Результаты КАГ оценивались с получением оригинального индекса коронарной недостаточности (ИКН) – единого интегративного показателя, учитывающего количественные и качественные изменения КА и их топическую характеристику, которые защищены патентом № 2325115 [3]. В первые сутки поступления больных с ОКС осуществлялся забор венозной крови из кубитальной вены в отделении коррекции неотложных состояний Республиканского клинко-диагностического центра Министерства здравоохранения Удмуртской Республики. Кровь исследовалась при помощи метода многовекторного микроэлектрофореза, патент РФ на изобретение № 2168176 [9] на приборе «Цито-эксперт» (ОАО «Аксион-Холдинг», г. Ижевск) [10, 12], который обеспечивает возможность регистрации и оценки живых клеток под действием знакопеременного электрического поля в световом микро-

скопе «Биолам». Регистрировали среднюю амплитуду колебания эритроцитов (САКЭ) и процент неподвижных эритроцитов (ПНЭ). Все пациенты были разделены на две группы на основании изменений на ЭКГ: в 1-ю группу вошли пациенты с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), во 2-ю – пациенты с ОКС и подъемом сегмента ST (ОКСпST). Включение больных в группы исследования проводилось параллельно в течение четырех лет. Первую группу составили 110 пациентов (средний возраст – $54,15 \pm 0,40$ г.): 66 мужчин (60 %) и 44 женщины (40 %); вторую – 91 пациент (средний возраст – $54,23 \pm 0,36$ г.): 61 мужчина (67 %) и 30 женщин (33 %). Межгрупповых достоверных различий между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., USA, 2006), SPSS-17. При нормальном распределении определяли показатели средней величины (M) и стандартного отклонения (SD), t -критерия Стьюдента. Проверка на параметричность с применением критерия Колмогорова – Смирнова показала, что данные соответствуют нормальному распределению (достоверность менее 0,05). Показатели асимметрии соответствуют необходимым критическим значениям для применения многомерных методов исследования. В работе применялись два статистических множественных анализа: дисперсионный (ANOVA) и регрессионный. Первоначально мы установили влияние методов дисперсионного анализа с применением критерия Фишера. Для того чтобы выделить показатели, достигающие статистической значимости, и оценить эффект мультиколлинеарности, первоначально мы применили метод принудительного включения. В этом случае, вне зависимости от значимости, все

переменные оцениваются по степени влияния. В качестве предикторов нами рассматривались лабораторные показатели крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланиламинотрансфераза (АЛТ), глюкоза, креатинфосфокиназа, МВ-фракция (КФК-МВ), холестерин (ХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), тропонин I), показатели ЭхоКГ (индекс объема левого желудочка, ДДЖ, размеры и объемы камер сердца в систолу и диастолу, фракция выброса (ФВ)), ИКН, ТКИМ, электрокинетические параметры эритроцитов (САКЭ и ПНЭ). Далее в процедуру множественной регрессии SPSS включены методы, позволяющие производить пошаговый отбор в регрессионное уравнение только значимых независимых переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных с ОКСпST наблюдались достоверно более высокие показатели активности трансаминаз (АСТ и АЛТ на 40 и 42 % выше соответственно), концентрация глюкозы в крови на 19 % выше, КФК-МВ – на

85 % выше и тропонин I – на 91 % по сравнению с группой ОКСбпST, что свидетельствует о более выраженном резорбционно-некротическом синдроме у пациентов этой группы. Также у пациентов были достоверно более высокие показатели ХС на 16 %, ХС ЛПНП и ТГ (на 23 %), более низкие ХС ЛПВП (на 16 %). Полученные данные демонстрируют более значимую дислипидемию у пациентов с ОКСпST (табл. 1).

ТКИМ у пациентов 1-й и 2-й групп достоверно не различались ($1,42 \pm 0,03$ vs $1,36 \pm 0,03$ мм, $t = 1,233$, $p = 0,219$), однако у пациентов с ОКСпST наблюдалась тенденция к его увеличению.

По данным ЭхоКГ у пациентов с ОКСпST показатели индекса объема левого предсердия были на 7 % выше ($41,47 \pm 3,5$ vs $38,85 \pm 3,4$ мл/м², $t = -5,2$, $p < 0,001$), ДДЖ на 39 % более выражена, чем в группе с ОКСбпST ($14,58 \pm 3,8$ vs $8,91 \pm 1,5$, $t = -14,08$, $p < 0,001$), также в 1-й группе наблюдалась достоверно более низкая фракция выброса ($46,46 \pm 8,5$ vs $53,40 \pm 7,7$ %, $t = 5,9$, $p < 0,001$). По размерам правых и левых камер сердца в группах достоверных различий не наблюдалось.

Таблица 1

Лабораторные показатели крови в сравниваемых группах

Показатель	ОКСпST M (SD)	ОКСбпST M (SD)	Достоверность различий	
			t	p
АЛТ, ЕД/л	88,71 (10,3)	51,48 (4,4)	-12,48	0,0000
АСТ, ЕД/л	92,63 (8,6)	55,75 (4,7)	-13,26	0,0000
Глюкоза, ммоль/л	7,79 (0,6)	6,32 (0,5)	-6,79	0,0000
ХС, ммоль/л	6,83 (0,9)	5,71 (0,7)	-4,19	0,0000
ТГ, ммоль/л	4,6 (0,7)	3,52 (0,6)	3,13	0,0021
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,98 (0,1)	1,14 (0,2)	-2,13	0,0349
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,34 (1,1)	3,63 (0,6)	-3,51	0,0001
Тропонин I, нг/дл	7,18 (1,3)	0,67 (0,2)	357,5	0,0000
КФК-МВ, ЕД/л	170,76 (43,3)	25,39 (3,4)	-10,369	0,0000

Примечание: p – значение достоверности различий среди групп, определенное согласно критериям Стьюдента. Жирным шрифтом выделены показатели, максимально отличающиеся от нормативных значений.

По электрокинетическим показателям эритроцитов достоверных различий в группах не выявлено. САКЭ в 1-й группе составила $1,83 \pm 0,05$ мкм, во 2-й – $1,75 \pm 0,06$ мкм ($t = 0,955$, $p = 0,341$); ПНЭ у пациентов с ОКСбпСТ – $15,6 \pm 1,45$, с ОКСпСТ – $13,54 \pm 1,64$ ($t = 0,957$, $p = 0,339$).

При проведении множественного регрессионного анализа у пациентов с ОКСбпСТ факторов, достоверно влияющих на САКЭ, выявлено не было.

В группе ОКСпСТ ПНЭ и уровень тропонина I на 16,4 % детерминируют показатель САКЭ, что свидетельствует о достаточной прогностической способности модели. Результаты дисперсионного анализа подтверждают влияние системы показателей на САКЭ с высокой достоверностью ($F = 7,4$, $p < 0,001$). В данной модели лишь коэффициенты регрессии предикторов ПНЭ и тропонина I зависимой переменной САКЭ достигают статистической значимости ($p < 0,005$). Следовательно, вклад остальных предикторов в прогноз зависимой переменной САКЭ не может быть интерпретирован и результат имеет сомнительную ценность. При ОКСпСТ в 16,4 % дисперсии САКЭ

объясняется ПНЭ и концентрацией тропонина I, что подтверждает связь морфофункциональных параметров эритроцитов с выраженностью резорбционно-некротического синдрома у пациентов данной группы (табл. 2).

Таким образом, с учетом полученных данных можно вывести формулу САКЭ:

$$\text{САКЭ} = 1,8 - 0,01 \text{ ПНЭ} - 0,03 \text{ тропонин I,}$$

где САКЭ – средняя амплитуда колебания эритроцитов, мкм, ПНЭ – неподвижные эритроциты, %.

В группе лиц с ОКСбпСТ ТКИМ, ДДЛЖ, ИКН на 26,9 % детерминируют показатель ПНЭ, что свидетельствует о достаточной прогностической способности модели. Результаты дисперсионного анализа подтверждают влияние системы показателей на ПНЭ с высокой достоверностью ($F = 9,5$, $p < 0,001$). В данной системе лишь коэффициенты регрессии предикторов ТКИМ, ДДЛЖ и ИКН зависимой переменной ПНЭ достигают статистической значимости ($p < 0,005$). Следовательно, вклад остальных предикторов в прогноз зависимой переменной ПНЭ имеет сомнительную ценность (табл. 3).

Таблица 2

Результаты множественного регрессионного анализа в группе лиц с ОКСпСТ (зависимая переменная – САКЭ)

Зависимая переменная	Влияющие переменные	Коэффициенты регрессии					R^2	F	p
		Константа	B	β	t	p			
САКЭ	ПНЭ	1,813	-0,013	-0,335	-3,063	0,003	0,164	7,429	0,001
	Тропонин I		-0,027	-0,340	-3,106	0,003			

Таблица 3

Результаты множественного регрессионного анализа в группе лиц с ОКСбпСТ (зависимая переменная – ПНЭ)

Зависимая переменная	Влияющие переменные	Коэффициенты регрессии					R^2	F	p
		Константа	B	β	t	p			
ПНЭ	ТКИМ	9,72	22,5	-0,24	-2,43	0,018	0,269	9,5	0,001
	ДДЛЖ		-3,99	0,34	3,11	0,003			
	ИКН		0,012	0,21	2,11	0,038			

Результаты множественного регрессионного анализа в группе лиц с ОКСпСТ (зависимая переменная – ПНЭ)

Зависимая переменная	Влияющие переменные	Коэффициенты регрессии					R ²	F	p
		Константа	B	β	t	p			
ПНЭ	САКЭ	-26,99	-5,0	-0,196	-0,196	0,026	0,521	20,14	0,001
	ТКИМ		27,97	0,548	0,548	0,001			
	Тропонин I		0,42	0,201	0,201	0,029			
	АСТ		0,1	0,181	0,181	0,049			

Таким образом, на основании полученных данных можно вывести формулу ПНЭ, % у пациентов с ОКСбпСТ:

$$\text{ПНЭ} = 9,72 + 22,5 \text{ ТКИМ} + 4 \text{ ДДЛЖ} + 0,012 \text{ ИКН},$$

где ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, мкм, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка по E/e'; ИКН – индекс коронарной недостаточности.

В группе лиц с ОКСпСТ предикторы ТКИМ, САКЭ, уровень тропонина I и АСТ на 52,1 % детерминируют показатель ПНЭ, что свидетельствует о достаточной прогностической способности модели. Результаты дисперсионного анализа подтверждают влияние системы показателей на ПНЭ с высокой достоверностью ($F = 20,14, p < 0,001$). В данной модели коэффициенты регрессии предикторов ТКИМ, тропонин I, САКЭ и АСТ зависимой переменной ПНЭ достигают статистической значимости ($p < 0,005$). Вклад остальных предикторов в прогноз зависимой переменной ПНЭ не может быть интерпретирован (табл. 4).

Таким образом, на основании полученных данных можно вывести формулу ПНЭ у пациентов с ОКСпСТ:

$$\text{ПНЭ} = -27 + 28 \text{ ТКИМ} + 0,42 \text{ тропонин I} - 5 \text{ САКЭ} + 0,1 \text{ АСТ},$$

где ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, мкм; САКЭ – средняя амплитуда колебания эритроцитов, мкм, АСТ – аспартат-аминотрансфераза, ЕД/л

Выводы

В группе лиц с ОКСбпСТ выявлены предикторы, влияющие на ПНЭ: ТКИМ, ИКН, ДДЛЖ. У пациентов с ОКСпСТ выявлены предикторы, влияющие на электрокинетические свойства эритроцитов: ТКИМ, АСТ, тропонин I. Основной вклад в изменение электрокинетических параметров эритроцитов при ОКС вносит атеросклеротический процесс, однако при ОКСбпСТ в первую очередь имеет значение структурно-функциональное состояние миокарда, а при ОКСпСТ – выраженность резорбционно-некротического синдрома.

Библиографический список

1. *Алехин М.Н., Сидоренко Б.А.* Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца. Кардиология 2010; 1: 72–77.
2. *Аронов Д.М., Лупанов В.П.* Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии 2011; 1: 48–56.

3. *Димов А.С., Петрова А.В., Максимов Н.И.* Способ оценки коронарной недостаточности: зарег. в Государственном реестре изобретений РФ 27.05.2008 за № 2325115.

4. *Козинец Г.И.* Электрический заряд клеток крови. Лабораторно-клиническое значение. М.: Практическая медицина 2007; 207.

5. *Крылов В.Н., Дерюгина А.В.* Типовые изменения электрофоретической подвижности эритроцитов при стрессовых воздействиях. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2005; 139 (4): 364–366.

6. *Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Антипенко Е.А.* Типовые изменения электрофоретической подвижности эритроцитов и их фосфолипидный состав при разных заболеваниях. Клиническая лабораторная диагностика 2009; 9: 37–40.

7. *Махнева А.В.* Возрастные особенности состояния клеточных мембран эритроцитов у больных с ишемической болезнью сердца. Вестник РГМУ 2011; 3: 76–79.

8. *Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенцов Д.П., Малыгина Н.А.* Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме

у мужчин и женщин. Кардиоваскулярная профилактика и терапия 2006; 5 (1): 63–70.

9. *Соловьев А.А., Голендухин А.Н., Кутявина С.В., Никитин Е.Н.* Способ микроэлектрофореза клеток крови и эпителиоцитов и устройство для его осуществления: зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 27.05.2001 за № 2168176.

10. *Сухенко Е.П., Лисицын Н.Б., Палагин В.А.* Электрофоретический клеточный анализ с помощью приборного комплекса «Цито-эксперт». Клиническая лабораторная диагностика 2011; 11: 35–38.

11. *AlMomeni T.D., Vigmostad S.C., Chivukula V.K., Al-Zube L., Smadi O., BaniHani S.* Red blood cell flow in the cardiovascular system: a fluid dynamics perspective. Critical Reviews in Biomedical Engineering 2012; 40 (5): 427–440.

12. *Solov'ev A., Shishkin A., Kiryanov N.* Cytoanalytical complex of new generation "Cyto-expert": its opportunities and prospects. Regional Innovations 2017; 4: 43–45.

Материал поступил в редакцию 18.09.2018