

ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-005.4-056.52-002-074

П.Г. Кравчун, М.О. Шелест, Ю.О. Ковальова, Б.О. Шелест, Н.Г. Риндіна
Харківський національний медичний університет

**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ
НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ОЖИРІННЯМ**

В розвитку атеросклерозу в останні роки все більша роль відводиться запальним реакціям завдяки виявленню в крові маркерів запальної відповіді – білків гострої фази запалення і цитокінів. Нами було обстежено 107 хворих на стенокардію з ожирінням, які були розподілені на 4 групи. Встановлено, що у хворих на стенокардію з ожирінням виявляються зміни цитокінової активності, які визначають наявність поточної запальної реакції незначної активності. При супутньому ожирінні із стенокардією визначаються більш високі показники прозапальних і знижені показники протизапальних цитокінів, що свідчить про патогенетичний вплив ожиріння на розвиток атеросклерозу через запальні механізми.

Ключові слова: *стенокардія, цитокіни, С-реактивний протеїн, запалення, ожиріння.*

У патогенезі різних захворювань, а в останні роки і при атеросклерозі, велике значення приділяється запаленню, так як ураження артеріальної стінки зумовлено імунними механізмами, що підтверджують численні клінічні й експериментальні дослідження. Запальна теорія атеросклерозу підтверджується знаходженням у крові хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) підвищених концентрацій маркерів запальної відповіді. Першою ланкою розвитку запалення стінки судини є фіксація комплексу антиген–антитіло на поверхні судин, що згодом призводить до потовщення внутрішнього прошарку артерії [1].

Такі епізоди запалення супроводжуються некрозом, сегментарною клітинною проліферацією середнього і внутрішнього прошарку, відкладенням ліпідів і кальцію, утворенням тромбів на патологічно змінених сегментах артерій. Властивостей антигенів можуть набувати продукти обміну (парапротеїни, параглікопротеїни), а в ряді випадків і білки молекули інсуліну [5].

Індукторами запальної відповіді, яка зумовлює зміну фенотипу гладеньком'язових клітин медії з набуттям ними характеру макрофагів, у тому числі хемотаксичних і хемоатрактантних властивостей, здатності до секреції протеази й проліферації, вважають вільні радикали, реактогенні форми кисню і ЛПНЩ, які зазнали перекисного окиснення [3]. Зв'язування молекули оксиду азоту, який секретується ендотелієм судин і є потужним вазодилататором, інгібує його дію і посилює ендотеліальну дисфункцію.

Ці факти підкреслюють незалежну від запалення роль цитокінів у патогенезі ІХС, але залишають неясним питання про джерело активації цитокінів у хворих із ожирінням.

Метою нашого дослідження було вивчення взаємозв'язку активності запальних реакцій у хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням.

Матеріал і методи. Нами були обстежені 107 хворих з верифікованим діагнозом ІХС з різною масою тіла, які знаходились на лікуванні в кардіологічному відділенні міської

© П.Г. Кравчун, М.О. Шелест, Ю.О. Ковальова та ін., 2013

клінічної лікарні № 27 м. Харкова. У всіх хворих мала місце стенокардія різного ступеня тяжкості. Залежно від функціонального класу (ФК) стенокардії і маси тіла всі обстежені були розподілені на чотири групи: стабільна стенокардія напруги (СШ) діагностована у 16 хворих, у 46 пацієнтів з нормальною масою тіла (НМТ) з ожирінням, нестабільна прогресуюча стенокардія (НПС) – у 20 хворих з НМТ і у 25 пацієнтів з ожирінням. Контрольну групу становили 20 хворих без клінічних чинників загострення ІХС і без супутньої патології.

Середній вік хворих становив (61,2±6,7) року. Групи пацієнтів були порівнянні за статтю та віком. Діагноз ІХС встановлювали за наявністю типових больових нападів, анамнезом захворювання, даними електрокардіографії, навантажувальних тестів, у деяких випадках – коронаро-графії. Ожиріння діагностували при індексі маси тіла більше 30 кг/м², визначали співвідношення об'єм талії (ОТ)/об'єм стегон (ОС).

В дослідження не включались пацієнти з гострим інфарктом міокарда, при наявності супутніх захворювань, які б могли вплинути на досліджувані показники, таких як злякисні новоутворення, системні захворювання, захворювання легень, шлунково-кишкового тракту і нирок у стадії загострення.

При лікуванні в клініці хворі отримували традиційну терапію ІХС: β-адреноблокатори, антиагреганти, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, при больовому синдромі – нітрати.

Всім хворим проводили динамічний контроль ЕКГ, артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), біохімічних показників крові (креатинфосфокіназ, амінотрансфераз, білірубину; ліпідного профілю: загального холестерину, холестерину ліпопро-

теїдів низької, дуже низької і високої щільності, тригліцеридів (ТГ); глюкози, глікемічного рівня; сечовини, креатиніну; С-реактивний білка – С-РБ); контроль електролітних показників крові; загальний аналіз крові і сечі.

Досліджувані цитокіни сироватки крові (інтерлейкіни – ІЛ-1β, ІЛ-4, фактор некрозу пухлин-α – ФНП-α) визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів тест-систем «Укрмедсервіс» (Україна), а маркер запалення С-РБ – набором реагентів фірми «DRG International Inc.» (USA) за наданою інструкцією.

Отримані дані оброблені в програмному середовищі Microsoft Excel з використанням пакета аналізу, який спеціально націлений для рішення статистичних задач. Порівняння середніх показників проводили за допомогою стандартних методик варіаційної статистики медико-біологічного профілю з використанням t-критерію Ст'юдента. Дослідження виконані відповідно до Хельсинської декларації.

Результати та їх обговорення. Серед обстежених, у яких був досліджений С-РБ, хворих на СШ з НМТ було 12, хворих на СШ з ожирінням – 26, пацієнтів з НПС і НМТ – 13 і НПС з ожирінням у 15 хворих. Рівень С-РБ був підвищений у 92,7 % хворих на ІХС з ожирінням і становив в індивідуальних значеннях від 2,5 до 8,0 мг/л, у середньому (5,25±0,45) мг/л (таблиця), відрізняючись від показника хворих з НМТ (4,60±0,45) мг/л і контрольної групи (p<0,05).

Було вивчено вміст ФНП-α і встановлено, що СШ мала місце у 7 хворих з НМТ і у 28 хворих з ожирінням, НПС – у 9 хворих з НМТ і у 14 хворих з ожирінням. Вміст ФНП-α у хворих на ІХС змінювався від 27,19 до 96,43 пг/мл і був підвищеним у 97,9 % хворих на ІХС з

Характеристика маркерів запалення у хворих на ІХС з ожирінням

Групи обстежених	ІЛ-1β, пг/мл		ІЛ-4, пг/мл		ФНП-α, пг/мл		С-РБ, мг/л	
	n		n		n		n	
Контрольна група	20	42,86±7,14	20	18,25±1,75	20	41,4±8,6	20	2,5±0,3
ІХС з НМТ	19	118,35±21,51*	18	12,25±1,78*	16	61,67±5,04*	25	4,60±0,45*
ІХС з ожирінням	39	160,81±22,11**	41	8,66±1,97**	42	74,12±6,20**	41	5,25±0,45*

Примітка. p<0,05; різниця достовірна при порівнянні з показником: * контрольної групи; # хворих з нормальною масою тіла.

ожирінням, причому у решти хворих його вміст перебував на верхніх межах норми, перевищуючи достовірно середній рівень ФНП- α у хворих з НМТ ($61,67 \pm 5,04$) пг/мл і показники контрольної групи ($p < 0,05$).

Вміст ІЛ-1 β обох груп обстежених був достовірно підвищений відносно такого у контрольній групі. Його вміст був підвищений у 98,1 % пацієнтів з ІХС з ожирінням і знаходився в межах від 20,27 до 253,21 пг/мл, становив у середньому ($160,81 \pm 22,11$) пг/мл і достовірно відрізнявся від показників хворих з НМТ – ($118,35 \pm 21,51$) пг/мл і даних контрольної групи ($p < 0,05$).

Рівень протизапального ІЛ-4 був знижений у всіх хворих, знаходився в межах від 2,13 до 25,04 пг/мл і в середньому дорівнював ($8,66 \pm 1,97$) пг/мл у хворих з ожирінням і був достовірно нижче, ніж у хворих з НМТ, – ($12,25 \pm 1,78$) пг/мл і контрольної групи ($p < 0,05$).

Таким чином, для ІХС з ожирінням характерним є підвищення рівня С-РБ, ФНП- α та ІЛ-1 β і зниження рівня протизапального ІЛ-4. Це свідчить про активацію процесів запалення при ожирінні, що підтверджується різносторонніми змінами вмісту прозапальних і протизапальних цитокінів, механізм дії протизапального залишається гіпотетичним.

Відмічається тісний взаємозв'язок ожиріння з розвитком ІХС, артеріальної гіпертензії та інсульту. Зважаючи, що головною функцією жирової тканини є обмін ТГ, гіперліпопротеїдемії (ГЛП) розцінюються як основний патологічний вплив ожиріння. В теперішній час все більше виникає даних, які дозволяють вважати генералізоване й абдомінальне ожиріння як стани, що супроводжуються запаленням з незначною активністю. Був виділений термін «адипоцитокіни», щоб описати біоактивні фактори, які виділяються із жирової тканини і впливають на функцію інших тканин організму [8].

Патологічний взаємозв'язок ожиріння, запальної реакції та підвищеної експресії цитокінів у даний час вже ні в кого не викликає сумнівів. Основна дискусія ведеться навколо питання про причинно-наслідковий характер цього взаємозв'язку. Підвищення маси тіла і наростаюча гіпоксія периферичних тканин і самого міокарда цілком можуть стати першопричиною активації імунної системи і приводити до збільшення рівня ФНП- α та

інших прозапальних цитокінів. Така послідовність подій побічно підтверджується залежністю рівня ФНП- α , деяких прозапальних цитокінів від вираженості ожиріння: чим вище ступінь ожиріння, тим вище рівень цитокінів [11], а також залежністю летальності від рівня цитокінів.

Більшість дослідників експресію прозапальних цитокінів ставлять у ряд першопричин розвитку та прогресування ожиріння [11]. Непрямим підтвердженням цієї теорії є позитивні результати застосування препаратів, здатних знижувати синтез цитокінів і покращувати при цьому клінічний перебіг ІХС. Прямі докази провідної ролі цитокінів у патогенезі ожиріння при ІХС отримані в класичній експериментальній роботі Bozkurt зі співавт. [12], в якій блокада дії ФНП- α приводила до поліпшення скоротливості міокарда і зменшення інтенсивності запальної реакції.

Особливе значення надається активації запальних механізмів за участю цитокінів у формуванні морфологічних змін при атеросклерозі. Цей погляд на патологічний процес зараз інтенсивно вивчається, і виникає думка, що особливості ушкодження, характерні для атеросклерозу та ІХС з ожирінням, відповідають стадії й особливостям запального процесу в судинах і органах-мішенях [4, 10].

З точки зору того, що атеросклероз є запальним процесом, а ІХС є одним з його проявів, запропоновано для прогнозування погіршення і виникнення коронарних епізодів використовувати такі маркери запалення, як С-РБ [9], цитокіни, зокрема ФНП- α [11] і інтерлейкін-1 β [2], з'єднання з адгезивними властивостями. У той же час значущість про- і протизапальних цитокінів у клінічних умовах залишається недостатньо ясною, хоча в експерименті їхню участь у появі хронічного запалення повністю підтверджено [7]. Існують дані, що синтез С-РБ регулюється прозапальними цитокінами, у першу чергу ІЛ-1 β і ФНП- α на рівні транскрипції генів С-РБ [6].

Запальні порушення при ІХС можна розглядати як чинник, що визначає багато в чому виникнення і перебіг захворювання, причину дестабілізації стенокардії. Ендотеліальна дисфункція як результат пошкодження веде до виникнення гострих тривалих і діючих реакцій,

які змінюють нормальні гомеостатичні властивості ендотелію. Різні види впливів на ендотелій збільшують адгезивність і проникливість ендотелію відносно лейкоцитів і тромбоцитів, а також утворення біологічно активних сполук. Останні мають вазоспастичні проліферативні і прозапальні властивості. Оцінка цих змін у цілому може бути показником тяжкості коронарного синдрому [9] і диференційно-діагностичним критерієм прогресування захворювання, так само як і визначення інтенсивності реакції організму й участі неспецифічних індикаторів і промоторів запалення.

Висновки

1. У хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням відмічалися зміни в цитокиновому балансі в порівнянні з показниками контрольної групи і супроводжувались підвищенням вмісту

С-РБ як маркера запалення і ФНП- α та ІЛ-1 β і зниженням вмісту протизапального ІЛ-4. Рівень С-РБ, ФНП- α , ІЛ-1 β і ІЛ-4 у хворих на стенокардію досить чітко корелює з підвищеною масою тіла і ожирінням.

2. Сприятливий перебіг захворювання обумовлений хорошими адаптаційними можливостями організму за рахунок збереженої протизапальної активності цитокінів, зокрема ІЛ-4 і його протекторного впливу, який знижувався однонаправлено тяжкості ФК стенокардії. Вміст ІЛ-1 β , більш значуще підвищений у хворих з тяжкими класами коронарної недостатності, свідчить про участь ІЛ-1 β разом з ФНП- α у патогенезі ожиріння з точки зору як прогресування хронічного запального процесу, так і безпосереднього впливу цитокінів на захворювання.

Список літератури

1. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, Я. В. Полонская [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 9. – С. 62–66.
2. Гитель Е. П. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза / Е. П. Гитель, Д. Е. Гусев, Е. Г. Пономарь // Клиническая медицина. – 2006. – № 6. – С. 10–16.
3. Гусев Д. Е. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе / Д. Е. Гусев, Е. Г. Пономарь // Клиническая медицина. – 2006. – № 5. – С. 25–30.
4. Ефременкова Л. Н. Иммуный статус больных с метаболическим синдромом / Л. Н. Ефременкова // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 2. – С. 72–74.
5. Лутай М. И. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М. И. Лутай, И. П. Голикова, В. А. Слободской // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 37–46.
6. Прогностический потенциал маркеров провоспалительной активации у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты проспективного 1-годичного исследования / А. Е. Березин, Т. А. Самура, Т. А. Березина, С. А. Чуприна // Український медичний часопис. – 2012. – № 2 (88). – С. 137–141.
7. Уровни цитокинов и острофазных реактантов воспаления при инфаркте миокарда у мужчин / С. В. Архипова, Н. А. Зорин, М. Ю. Янкин [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 12. – С. 20–27.
8. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions / S. H. Han, M. J. Quon, J. A. Kim [et al.] // J. Am. Coll. Card. – 2007. – V. 49. – P. 531–538.
9. Cook N. R. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women / N. R. Cook, P. M. Ridker, J. E. Buring // Ann. Intern. Med. – 2006. – V. 145. – P. 21–29.
10. Mehra V. C. Cytokines and cardiovascular disease / V. C. Mehra, V. S. Ramgolam, J. R. Bender // J. Leukoc. Biol. – 2005. – V. 78. – P. 805–818.
11. Plasma levels of TNF-alpha, IL-6 and IL-10 and their relationship with left ventricular diastolic function in patients with stable angina pectoris and preserved left ventricular systolic performance / W. Kosmala, R. Derzhko, M. Przewlocka-Kosmala [et al.] // Coron. Artery Dis. – 2008. – V. 19. – P. 375–382.
12. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure / B. Bozkurt, G. Torre-Amione, M. S. Warren [et al.] // Circulation. – 2001. – V. 103, № 8. – P. 1044–1047.

П.Г. Кравчун, М.А. Шелест, Ю.А. Ковалева, Б.А. Шелест, Н.Г. Рындина
ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ОЖИРЕНИЕМ

В развитии атеросклероза в последние годы все большая роль отводится воспалительным реакциям благодаря обнаружению в крови маркеров воспалительного ответа – белков острой фазы воспаления и цитокинов. Нами было обследовано 107 больных стенокардией с ожирением, которые были распределены на 4 группы. Установлено, что у больных со стенокардией с ожирением выявляются изменения цитокиновой активности, которые определяют наличие вялотекущей воспалительной реакции. При сопутствующем ожирении со стенокардией определяются более высокие показатели провоспалительных и сниженные показатели противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о патогенетическом влиянии ожирения на развитие атеросклероза через воспалительные механизмы.

Ключевые слова: стенокардия, цитокины, С-реактивный протеин, воспаление, ожирение.

P.G. Kravchun, M.O. Shelest, Y.O. Kovalyova, B.O. Shelest, N.G. Rindina
PECULIARITY OF INFLAMMATORY MARKERS DYNAMIC IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART
DISEASES ASSOCIATED WITH OBESITY

Inflammatory processes play a great role in the development of atherosclerosis. It is due to revealing of inflammatory markers – cytokines and proteins of acute phase of inflammation. We observed 107 patients with angina pectoris associated with obesity, which we divided into four groups. We discovered, that in patients associated with obesity are revealed changes of cytokines activities, and this changes definite the presence of weak inflammatory process. The investigation showed higher levels of pro-inflammatory cytokines and lower levels of anti-inflammatory cytokines in patients with ischemic heart diseases associated with obesity. It evidences of pathogenetic influence of obesity on the development atherosclerosis through inflammatory process.

Key words: angina pectoris, cytokines, obesity, C-reactive protein, inflammatory.

Поступила 09.01.13