

ОЗНАКИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

М.І. Лутай, О.М. Ломаковський, Т.І. Гавриленко, С.І. Деяк
Інститут кардіології імені акад. М.Д.Стражеска АМН України

РЕЗЮМЕ

У 127 пацієнтів зі стабільною стенокардією III-IV функціонального класу та наявністю ангіографічно підтвердженої стабільної бляшки встановлено підвищений рівень маркерів синдрому запалення (С-реактивного протеїну, інтерлейкінів-6, -4, -10, -8, інтерферонів, клітинних запальних реакцій), які підтримують процес хронічного запалення. Активність системного запалення не корелює з кількістю уражених судин, тривалістю захворювання, але більш значні прояви імунозапальної реакції визначались у пацієнтів з високим функціональним класом стенокардії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стенокардія, запалення, цитокіни, інтерлейкіни, С-реактивний протеїн

ВСТУП

Згідно однієї із теорій, атеросклероз розглядається як запальна фібропроліферативна реакція інтими на пошкодження. Спільність запалення та атеросклерозу закономірна, оскільки обидва синдроми формують ендотеліальні та гладеньком'язові клітини, фібробласти, моноцити, макрофаги, нейтрофіли, тромбоцити і меншою мірою Т- та В-лімфоцити [2, 7]. При запаленні і атеросклерозі адгезію та інфільтрацію моноцитів та нейтрофілів у ендотелій активують однакові білки клітинної взаємодії [6, 12]. В обох ситуаціях активовані нейтрофіли посилюють утворення супероксид-радикалів та активують пероксидне окиснення протеїнів та ліпідів [3, 8]. Як при запаленні, так і при атеросклерозі загибель фагоцитів шляхом некрозу призводить до активації синтезу та секреції інтерлейкінів [4, 10]. У відповідь на секрецію клітинами пухкої сполучної тканини інтерлейкіну-6 гепатоцити посилюють синтез і секрецію у кров білків гострої фази запалення [5, 13]. При обох синдромах в інтимі артерії проліферують гладеньком'язові клітини, формуються ліпідні плями та збільшується вміст ефірів холестерину як у клітинах, так і міжклітинному матриксу [1, 11]. Тобто синдром запалення та синдром атеросклерозу складається з одних і тих самих функціональних реакцій.

Мета дослідження. Вивчити особливості синдрому запалення при хронічних формах ішемічної хвороби серця (ІХС).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 127 пацієнтів з клінікою стабільної стенокардії I-IV функціонального класу (ФК) та стабільними атеросклеротичними бляшками за даними коронарографії. Кількісне визначення рівня С-реактивного протеїну (СРП) проводилося на спектрофотометрі при довжині хвилі 340

нм. Вміст цитокінів крові визначали за допомогою імунферментного аналізу з використанням тест-систем. Визначення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦК) проводили за методом Siedel (1983) з попередньою екстракцією ліпідів методом Folch (1957). Чисту культуру лімфоцитів, моноцитів (МЦ) та нейтрофілів (НФ) отримували з периферичної крові на сходинковому градієнті фікол-верографін 1.076 та 1.120 г/см³ за методом Boyum (1968). Функціональну спроможність НФ та МЦ вивчали в тесті відновлення нітросинього тетразолія з визначенням резервних властивостей (Segal A.V., 1975). Дослідження імунологічного фенотипу клітин проводилося за допомогою панелі моноклональних антитіл методом непрямой реакції поверхневої цитофлуоресценції. Індекс пероксидної модифікації ліпідів розраховували після прямого вимірювання продуктів пероксидного окиснення у ліпопротеїдах (ЛП) за допомогою спектрофотометричного методу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних, що характеризують гуморальну ланку імунної відповіді та цитокіновий статус у цілому по групі хворих на стабільну стенокардію, виявив значне підвищення, у порівнянні з групою здорових донорів, рівнів ЦК, СРП, прозапальних (ІЛ-6, ІЛ-8 та γ -інтерферону) та антизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів. При порівнянні імунограм двох груп хворих на стенокардію I-II ФК та III-IV ФК між собою були виявлені деякі відмінності. В осіб III-IV ФК виявлені вірогідно збільшені рівні ЦК (на 22,4%) в зіставленні з хворими I-II ФК, аналогічна залежність стосувалась як кількості прозапальних ІЛ-6 (на 78,5%), ІЛ-8 (на 39,7%), так і антизапального ІЛ-4 (на 28,6%). Зниженим, відносно показників хворих I-II ФК, виявився і рівень фактора некрозу

пухлин (ФНП- α) (на 29,9%). Більш низький вміст ФНП- α в сироватці крові у хворих на цитокіну з відповідними рецепторами на поверхні ендотеліальних клітин або рецепторами, розчинними в крові. Крім того, цьому може сприяти і високий рівень ІЛ-6, який може пригнічувати продукцію ФНП- α . Підвищення рівня ФНП- α у хворих на стенокардію І-ІІ ФК є характерним для ранньої запальної відповіді з участю моноцитів, які активно виробляють ряд цитокінів, у першу чергу, прозапальних. У хворих на стабільну стенокардію не було виявлено відмінностей в рівнях ІЛ-6 та СРП залежно від ступеня та кількості пошкодження коронарних судин ($p > 0,05$). Тривалість захворювання також не впливала на рівень ІЛ-6 та СРП ($p > 0,05$).

Функціональний стан фагоцитів (НФ та МЦ) у хворих на стабільну стенокардію характеризувався значною активацією внутрішньоклітинного киснезалежного метаболізму, при цьому резервні можливості як НФ, так і МЦ були вірогідно нижче показників у групі донорів ($p < 0,05$). У пацієнтів І-ІІ ФК функціональний резерв фагоцитів суттєво (в 1,5-2 рази) перебільшував даний показник в осіб ІІІ-ІV ФК ($p < 0,001$).

Вірогідне зниження резерву фагоцитозу МЦ у хворих на стенокардію ІІІ-ІV ФК (18,8 \pm 1,5%) порівняно з хворими І-ІІ ФК (35,1 \pm 1,8%, $p < 0,05$) та збільшення індексу пероксидної модифікації ЛП (6,20 \pm 0,24 умов.од., $p < 0,05$) при нормальному рівні холестерину може свідчити про більшу фагоцитарну активність ретикулоендотеліальної системи в осіб зі значними проявами захворювання. За нашими даними, була відсутня вірогідна кореляційна залежність між показниками активності МЦ, ступенем атерогенності плазми крові, вираженістю холестеринемії ($p > 0,05$). Активація МЦ є патогенетичним фактором атеросклеротичного процесу, але вона, мабуть, не може розглядатись як ізольований механізм розвитку оксидативного стресу, модифікації ЛП крові, підвищення атерогенності плазми і розвитку гіперхолестеринемії [9].

Функціонально-метаболична активність НФ у хворих на стенокардію І-ІІ ФК (47,6 \pm 2,1%) була вищою порівняно з хворими ІІІ-ІV ФК (40,8 \pm 2,0%) на 14,3%, а функціональний резерв – на 22,2% ($p < 0,05$). У групі хворих на стабільну стенокардію висока функціональна активність НФ (42,1 \pm 2,4%, $p < 0,05$) асоціювалась з високим індексом пероксидної модифікації ЛП (6,20 \pm 0,24 умов.од. $p < 0,05$), незважаючи на

стенокардію ІІІ-ІV ФК може бути результатом швидкого зв'язування да- нормальний рівень холестерину крові. У хворих на стабільну стенокардію не спостерігалось відмінностей у функціональній активності НФ залежно від кількості пошкоджених коронарних артерій ($p > 0,05$).

Імунологічний фенотип хворих на стенокардію ІІІ-ІV ФК характеризувався підвищеним числом лімфоцитів з антигенними детермінантами CD₃ (69,5 \pm 2,0%) та CD₄ (42,3 \pm 2,4%, $p < 0,05$), незначним зниженням кількості лімфоцитів та підвищенням клітинного співвідношення CD₄ до CD₃ при порівнянні з групою донорів і хворих І-ІІ ФК ($p > 0,05$). Рівень В-лімфоцитів (CD₁₉) у хворих на стенокардію ІІІ-ІV ФК був вірогідно зниженим (9,7 \pm 1,1%) відносно аналогічного показника в осіб І-ІІ ФК (12,6 \pm 0,8%, $p < 0,05$). Проліферативна здатність лімфоцитів у хворих на стабільну стенокардію була вірогідно знижена (41,8 \pm 2,4 умов.од.) при порівнянні з контролем (51,6 \pm 3,6 умов.од., $p < 0,05$).

Таким чином, аналіз імунограм хворих на стабільну стенокардію, незважаючи на відсутність клінічної дестабілізації, свідчить про наявність імунозапальної реакції, що супроводжується збільшенням рівня СРП, прозапальних і протизапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-8, γ -інтерферон), підвищенням рівня киснезалежного метаболізму фагоцитів зі зниженням їх резервних можливостей, а також підвищенням кількості Т-хелперів (CD₄) із збільшенням імунорегуляційного індексу на фоні зниження можливості ЛФ до проліферації у відповідь на неспецифічний мітоген, що в цілому забезпечує та підтримує хронічний процес запалення.

Для хворих на стабільну стенокардію напруги ІІІ-ІV ФК характерні більш виражені зміни, що проявилось в більшій інтенсивності імунозапальної реакції, а імунологічна відповідь проходила як по клітинному, так і по гуморальному типу. У хворих на стенокардію ІІІ-ІV ФК, порівняно з пацієнтами І-ІІ ФК, відмічається вірогідне зниження резерву фагоцитозу моноцитів, збільшення індексу пероксидної модифікації ліпопротеїдів при нормальному рівні холестерину, що може свідчити про більшу фагоцитарну активність ретикулоендотеліальної системи у пацієнтів зі значними проявами захворювання. Для хворих на ІХС із стенокардією напруги І-ІІ ФК характерна активація Th1 -клітин, що вказує на Т-клітинну імунну відповідь.

ВИСНОВОК

Отже, тривалість захворювання та кількість уражених коронарних судин не відображає активність запалення, тобто

гостре запалення може розвиватися як на початковій стадії атеросклерозу, так і на фоні давнього атеросклеротичного процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение. -К.:Четверта хвиля. - 2004.- 576 с.
2. Тертов В.В., Качарова В.Г., Садаян Х.С., и др. // Кардиология. - 1989. - № 8. - С. 35-38.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунология. - 1995. - № 3. - С. 6-10.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунология. - 2000. - № 1. - С.62-64
5. Bhakdis S., Torzevski M., Klouche M., et. al.//Arter. Thromb. Vasc. Biol. -1999. -Vol.19.-P.2348-23 54.
6. Boring L. Gosling J., Cleary M., et. al. // Nature. - 1998. - Vol. 394. - P. 894-897.
7. Grenhold M.L, Dalager-Pedersen S., Faikf E. // Europ. Heart J. - 1998. - Vol. 19, Suppl C. - P. 24-29.
8. Horvath R., Cerny J., Benedik Jr. // J. Clin. Virol. - 2000. - Vol.16. - P. 17-24.
9. Koenig W. // Europ. Heart J. - 1999. - Vol. 2, Suppl T. - P. 19-26.
10. Ross R. // Nature. - 1993. - Vol. 362. - P. 801-809.
11. Warner S. J., Friedman G.B., Libby P. // J. Clin. Invest. - 1989. - Vol. 83. - P. 1174-1182.
12. Weissberg P.L. // Europ. Heart J. - 1999. - Vol. 1, Suppl T. - P. T13 -T18.
13. Woods A., Dreuell D.J., Humphries S.E., et. al. // Europ. Heart J. - 2000. - Vol. 2. - P. 1574-1583.

ПРИЗНАКИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

М.И. Лутай, А.Н. Ломаковский, Т.И. Гавриленко, С.И. Деяк
Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеска АМН Украины

РЕЗЮМЕ

У 127 пациентов с стабильной стенокардией III-IV ФК с наличием ангиографически подтвержденной стабильной бляшки установленный повышенный уровень маркеров синдрома воспаления (С-реактивного протеина, интерлейкинов-6, -4, -10, -8, интерферонов, клеточных воспалительных реакций), которые поддерживают процесс хронического воспаления. Активность системного воспаления не коррелирует с количеством пораженных сосудов, продолжительностью заболевания, но более значительные проявления иммунновоспалительной реакции выявлены у пациентов с высоким функциональным классом стенокардии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стенокардия, воспаление, цитокины, интерлейкины, С-реактивный протеин

THE SIGNS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

M.I. Lutai, A.N. Lomakovskiy, T.I. Gavrylenko, S.I. Deyak
M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of Ukraine's AMS, Kyiv

SUMMARY

We have established that 127 patients with stable angina pectoris (III-IV grade) and confirmed stable plaque diagnosed by angiography demonstrated a higher level of the inflammatory markers (C-reactive protein, interleukins-6, -4, -10, -8; interferons; cell inflammatory reactions) which are responsible for chronic immune inflammation. The activity of systemic inflammation is not associated with the number of affected vessels and disease duration, but more considerable manifestations of immune inflammation occurs in patients with a high functional class of angina pectoris.

KEY WORDS: angina pectoris, inflammation, cytokines, inlerleukins, C-reactive protein