

**ВИВЧЕННЯ РІВНЯ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ
У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В
ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ****Н.І. Винник***Вищий державний навчальний заклад України
"Українська медична стоматологічна академія" (Полтава)***Вступ**

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з найбільш актуальних соціально-медичних проблем нашого часу [6]. Особливістю ІХС є не тільки високі показники захворюваності, але й високий процент інвалідності та смертності людей працездатного віку [12]. Особливо тяжко ІХС може протікати при цукровому діабеті (ЦД) та на фоні метаболічного синдрому (МС), коли починають діяти ряд несприятливих факторів (інсулінорезистентність (ІР), дисліпопротеїдемія, артеріальна гіпертензія (АГ) та ожиріння), що прискорюють розвиток атеросклеротичного враження коронарних судин [10, 13].

Запалення відіграє важливу роль на всіх етапах атерогенезу, впливає на прогресування та розвиток ускладнень (Ross R. 1999, Hansson GK 2005). Це стосується адгезії і міграції лейкоцитів через ендотелій, що супроводжується пошкодженням судин [7]. Активація хемокінів і міграція моноцитів у "критичну" область атеросклеротичної бляшки, підвищення схильності бляшки до руйнування під час запалення - основні етапи процесу розвитку атеросклерозу (Caracciolo E., et al. 1995; Kolodegie F D, Burke A Pet al. 2001).

Основним медіатором гострої фази запалення є С-реактивний білок (СРБ), синтез якого стимулюють активовані прозапальні цитокіни ІЛ-1, -6 та фактор некрозу пухлин α (TNF- α) [4, 5]. Рівень СРБ при ІХС характеризує інтенсивність атеросклеротичного процесу, але не відображає вираженість стенозу коронарних артерій [4]. Аналіз сучасних даних дозволив

виявити кореляцію між рівнем високим рівнем СРБ та рядом факторів ризику розвитку ІХС і МС, такими як ожиріння, ІР, МС, ЦД 2 типу, АГ, низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). TNF- α - цитокін, який синтезується активованими макрофагами, має цитотоксичну, імуномодулюючу та прозапальну дію, впливає на ліпідний метаболізм.

Сучасна концепція ролі запалення в патогенезі ІХС та МС являється важливим підґрунтям до вивчення нових маркерів і факторів, які вказують на ризик розвитку ускладнень ІХС та МС. Відомо, що рівень СРБ є найбільш прогностично важливим серед нових маркерів і факторів ризику ускладнень ІХС, роль інших біомаркерів запалення, таких як церулоплазмін (ЦП) та TNF- α у хворих на ІХС з МС вивчена мало.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: дана робота виконана у відповідності до плану науково-дослідних робіт (НДР) ВДНЗУ "УМСА" і є фрагментом НДР за темою: "Розробка методів профілактики та лікування хвороб, які походять із метаболічного синдрому, препаратами, що стимулюють рецептори PPAR- γ , шляхом удосконалення критеріїв діагностики" (№ держреєстрації 0107U001555).

Метою дослідження було вивчення вмісту білків-реактантів та рівня прозапальних цитокінів, які характеризують рівень системного запалення наявного при ІХС в поєднанні з МС.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження були включені 55 хворих на ІХС (стабільна стенокардія напруги II-III функціональних класів) з МС обох статей (17 чоловіків та 38 жінок) віком від 45-75 років. Середній вік хворих складав $59,40 \pm 8,01$ років. Дослідження проводилось на базі терапевтичного відділення 1-ї міської клінічної лікарні м. Полтава та Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ "УМСА" у період з 2008 по 2010 рр.

До включення в дослідження всі хворі проходили скринінгове загально-клінічне обстеження з метою верифікації діагнозів ІХС та МС. Діагноз ІХС встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ, а МС - відповідно до модифікованих критеріїв

Американської асоціації кардіологів та Міжнародної діабетичної асоціації (IDF) [9]. Після скринінгу, всім пацієнтам для досягнення стабілізації показників ІХС призначали стандартний комплекс медикаментозної терапії: ізосорбїду динітрат 20 мг 2 рази на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг 1 раз на добу на ніч, амлодипін 10 мг 1 раз на добу, біспролол 2,5-5 мг 1 раз на добу, аторвастатин 10 мг 1 раз на добу. Загальноприйняте лікування хворі отримували не менше місяця до установаження стабілізації показників. На другому етапі проводили включення пацієнтів у дослідження та проводили лабораторне обстеження. Вивчення запальної відповіді проводили шляхом визначення наступних біомаркерів: концентрацію церулоплазміну в сироватці крові методом колориметрії [1], СРБ визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи CRP ELISA (DRG, США), а також концентрацію TNF- α визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи (ЗАО "Вектор-Бест", Росія) у відповідності до інструкції виробника.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері із використанням програм "Microsoft Excel 2007", "Statistica for Windows. Version 6.0" (StatSoft, США) та "SPSS for Windows. Release 13.0" з розрахунком середніх вибірових значень (M) та середнеквадратичного відхилення (σ). Дані приводяться у вигляді середніх значень ($M \pm \sigma$) і міжквартильного інтервалу (інтервал між 25-м та 75-м перцентилями).

Отримані результати та їх аналіз

Нами була сформована група хворих з ІХС на фоні МС, який відповідала основним критеріям IDF та ВООЗ. Для вивчення стану системного запалення було досліджено вміст білків-реактантів та рівень прозапального цитокіну - TNF- α .

Відомо, що первинні медіатори запалення активують синтез гепатоцитами вторинних медіаторів - функціональний комплекс білків гострої фази, одним із яких є церулоплазмін [3]. Раніше І.П. Кайдашевим та співавторами [2] було обґрунтовано використання концентрації церулоплазміну в якості маркеру системного запалення при МС. Наші дослідження показали (табл. 1), що рівень церулоплазміну в сироватці крові

пацієнтів на ІХС з симптомами МС ($414,54 \pm 92,51$ мг/л, серед чоловіків та жінок цей показник майже не відрізнявся ($413,46 \pm 88,53$ мг/л та $415,03 \pm 95,40$ мг/л відповідно)) був значно вищим (на 18%) порівняно з нормою, отриманий результат підтверджується і в інших дослідженнях [2].

Таблиця 1

Біомаркери запалення в загальній групі хворих на ІХС в сполученні з МС ($M \pm \sigma$, 25/75 перцентиль)

Показники	Норма, одиниці виміру	Загальна група хворих на ІХС		
		чоловіки, n=17	жінки, n=38	в цілому, n=55
Церулоплазмін	261,58-371,28 мг/л	413,46±88,53 368,47/455,95	415,03±95,40 355,48/484,86	414,54±92,51 363,26/476,61
СРБ	0,068-8,2 мг/л	6,94±3,66 2,6/10,0	6,38±3,74 3,775/9,85	6,55±3,69 3,7/9,9
TNF-α	не більше 2,5 пг/мл	3,84±2,64 2,0/4,6	4,36±6,02 2,0/3,5	4,19±5,19 2,0/3,8

При ІХС основна роль СРБ у процесі запалення полягає у стимуляції хемотаксису та адгезії моноцитів до ендотелію і секретії прозапальних цитокінів, а також у пригнічення ендотеліальної NO-синтази, а підвищення рівня СРБ у хворих на ІХС свідчить про високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [5]. При обстеженні пацієнтів із ІХС (стабільна стенокардія напруги II-III функціональних класів) в поєднанні з МС виявлено, що рівень СРБ у хворих в середньому був в межах норми $6,55 \pm 3,69$ мг/л (це пояснюється ефектом попередньої стандартної терапії з включенням аторвастатину [8, 11]), але у верхньому квартилі виявлено підвищення показника як серед жінок (9,85 мг/л), так і серед чоловіків (10,0 мг/л).

Відомо, що у високій концентрації TNF-α пошкоджує клітини ендотелія та збільшує мікроваскулярну проникливість, активує систему гемостазу та комплементу, що може приводити до акумуляції нейтрофілів та внутрішньосудинному мікротромбоутворенню. При обстеженні у всіх хворих було встановлено підвищений рівень TNF-α - перевищував норму приблизно в 1,6 разів ($4,19 \pm 5,19$ пг/мл), а серед жінок приблизно в 1,7 разів ($4,36 \pm 6,02$ пг/мл), що свідчить про підви-

щення рівня системного запалення у пацієнтів з ІХС в поєднанні з МС. Таким чином, в патогенезі ІХС та МС наявність комплексу взаємопов'язаних порушень та спільних ланок (активність системного запалення) дає підстави говорити, з одного боку, як про глобальне цілісне порушення обміну речовин, а з іншого - як про важливіший чинник ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань.

Висновки

1. У пацієнтів з ІХС на фоні МС в умовах попередньої стандартної терапії виявлено збільшені рівні церулоплазміну, TNF- α та СРБ. Отримані нами дані характерні для МС і свідчать про виражену хронічне системне запалення у хворих на ІХС в поєднанні з МС.

2. До плану обстеження хворих на ІХС у поєднанні з МС з метою оцінки активності судинного запалення рекомендується включати визначення вмісту церулоплазміну, СРБ, TNF- α .

3. У подальшому доцільно продовжити дослідження стосовно стану системного запалення у хворих на нестабільну стенокардію в сполученні із МС, для прогнозування розвитку гострих коронарних подій.

Литература

1. Беркало Л. В. *Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині* / Л. В. Беркало, О. В. Бобович, Н. О. Боброва; під ред. І. П. Кайдашева. - Полтава: Полімет, 2003. - 320 с.

2. Вивчення поширеності Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ_2 в українській популяції з симптомами метаболічного синдрому / І.П.Кайдашев, Л.О.Куценко, О.А.Шликова [та ін.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2008. - 1 (13). - С. 23-26.

3. Ким Л.Б. *Диагностическое и прогностическое значение сывороточного церулоплазмينا* / Л.Б.Ким, Е.Ю.Калмыкова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2006. - № 5. - С. 13-15.

4. *Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца* / Ф.Н.Палеев, И.С. Абудеева, О.В.Москалец [и др.] // Кардиология. - 2009. - № 9. - С. 59-65.

5. Поляков А. Е. *C-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца* / А. Е.

Поляков, В. В. Шишкин // Украинский кардиологический журнал. - 2005. - № 4. - С. 14-18.

6. A gluco-metabolic risk index with cardiovascular risk stratification potential in patients with coronary artery disease / M. Anselmino, K. Malmberg, L. Ryden, J. Ohroik // Diab Vasc Dis Res. - 2009. - Vol. 6 (2). - P. 62-70.

7. Behrendt D. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications / D. Behrendt, P. Ganz // Amer. J. Cardiol. - 2002. - Vol. 21. - P. 40-48.

8. C-reactive protein levels and outcome after statin therapy / P. M. Ridker, C. P. Cannon, D. Morrow // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 352. - P. 20-28.

9. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association. National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement / S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels [et al.] // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 2735-2752.

10. Farias D. R. Metabolic syndrome in coronary artery and occlusive vascular disease: a systematic review / D. R. Farias, A. F. Pereira, G. Rosa // Arg. Bras. Cardiol. - 2010. - Vol. 9 4(6). - P. 150-178.

11. Effect of atorvastatin on hs-CRP in acute coronary syndrome / A. Gupta, D. K. Badyal, P. P. Khosla [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. - 2008. - 66 (3). - P. 411-413.

12. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina I: approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities / R. Kones // Vasc. Health Risk Manag. - 2010. - Vol. 9 (6). - P. 635-656.

13. Metabolic syndrome and angiographic coronary artery disease prevalence in association with Framingham risk score / D. M. Konstantinou, Y. S. Chatzizisis, G. E. Louridas, G. D. Giannoglou // Metab Syndr Relat disord. - 2010. - Vol. 8 (3). - P. 201-208.

Резюме

Винник Н.І. Вивчення рівня прозапальних цитокінів у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з метаболічним синдромом.

Встановлено, що у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з метаболічним синдромом відмічається збільшення рівнів церулоплазміну (ЦП), С-реактивного білку, фактору некрозу пухлин- α (TNF- α), що свідчить про підвищення рівня хронічного системного запалення у цих пацієнтів. Так, рівень TNF- α перевищував норму в 1,6 разів, а рівень ЦП в сироватці крові був значно вищим (на 18% порівняно з нормою).

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, системне запалення, церулоплазмін, С-реактивний білок, фактор некрозу пухлин- α .

Резюме

Винник Н.И. *Изучение уровня провоспалительных цитокинов у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом.*

Установлено, что у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом отмечается повышенный уровень церулоплазмينا (ЦП), С-реактивного белка, фактора некроза опухолей- α (TNF- α), что свидетельствует об увеличении уровня хронического системного воспаления у таких пациентов. Так, уровень TNF- α превышал норму в 1,6 раз, а уровень ЦП в сыворотке крови был значительно повышен (на 18% в сравнении с нормой).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, системное воспаление, церулоплазмин, С-реактивный белок, фактор некроза опухолей- α .

Summary

Vinnik N.I. *Examine the levels of proinflammatory cytokines in patients with coronary heart disease combined with the metabolic syndrome.*

Found that in patients with coronary heart disease combined with the metabolic syndrome, there is an increased level of ceruloplasmin (CP), C-reactive protein, tumor necrosis factor- α (TNF- α), indicating an increase in the level of chronic systemic inflammation in these patients. Thus, the level of TNF- α exceeded the norm by 1,6 times, and the CP level in serum was significantly increased (by 18 % compared to the norm).

Key words: coronary heart disease, metabolic syndrome, systemic inflammation, ceruloplasmin, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α .

Рецензент: д.мед.н., проф.М.О.Пересадін