

Экспрессия провоспалительных цитокинов при стабильной стенокардии

А.Н.Закирова, Н.Э.Закирова

ИПО ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Уфа

Резюме. *Цель:* оценить выраженность экспрессии провоспалительных цитокинов при стабильном течении ишемической болезни сердца (ИБС).

Материалы и методы: обследованы 83 больных с ИБС, из них у 30 диагностирована стенокардия II функционального класса (ФК), у 27 – стенокардия III ФК, у 26 – стенокардия IV ФК. В контрольную группу вошли 25 здоровых лиц. Для характеристики иммуновоспалительных реакций изучали уровень С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) иммуноферментным методом.

Результаты: при стенокардии II ФК установлены нормальные значения СРБ и провоспалительных цитокинов, а стенокардия III ФК характеризовалась умеренным повышением маркеров воспаления. Стенокардия IV ФК ассоциировалась с максимальными величинами провоспалительных цитокинов и СРБ.

Заключение. Выраженность иммуновоспалительных реакций ассоциируется с тяжестью течения стенокардии у больных с ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, иммуновоспалительные реакции, цитокины.

Expression of proinflammatory cytokines in stable angina

A.N.Zakirova, N.E.Zakirova

Bashkortostan State Medical University, Ufa

Summary. *Objective:* to evaluate the severity of immuno-inflammatory responses under stable stenocardia in patients with ischemic heart disease (IHD).

Patients and intervention: the study included 83 patients suffering from IHD. Among them 30 cases were diagnosed as functional class (FC)-II stenocardia, 27 cases as FC-III stenocardia and 26 cases as FC-IV stenocardia. The control group included 25 healthy persons. For characterizing the immuno-inflammatory responses we examined the level of C-reactive protein (CRP), pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines by the immunoenzymic procedure.

Results: FC-II stenocardia showed normal levels of CRP and pro-inflammatory cytokines. FC-III stenocardia was associated with a moderate increase in markers of an inflammation. FC-IV stenocardia was characterized by maximum levels of CRP and pro-inflammatory cytokines.

Conclusion. The intensity of immuno-inflammatory responses depends on more or less serious course of stenocardia in patients with IHD.

Key words: ischemic heart disease, stable stenocardia, immuno-inflammatory responses, cytokines.

Сведения об авторах

Закирова Аляра Нурмухаметовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. кардиологии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава РФ. E-mail: a.n.zakirova@yandex.ru

Закирова Нэлли Эриковна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. функциональной диагностики ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава РФ. E-mail: a.n.zakirova@yandex.ru

Существенное значение в развитии атеросклероза и возникающей на его основе ишемической болезни сердца (ИБС) придается иммунновоспалительным реакциям. К потенциальным провоспалительным факторам относятся окисленные липопротеиды низкой плотности и провоспалительные цитокины [1–3]. Провоспалительные цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий и поддерживают местное воспаление в атеросклеротической бляшке, активируя клетки эндотелия и индуцируя экспрессию молекул адгезии, протромботическую активность эндотелия [4, 5]. Реальность воспалительной теории атеросклероза подтверждается обнаружением в крови больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями повышенного уровня маркеров системного воспалительного ответа, таких как С-реактивный белок (СРБ) [6, 7]. Роль таких медиаторов воспаления, как провоспалительные цитокины, в клинических условиях у больных с ИБС со стабильной стенокардией остается недостаточно ясной, между тем в эксперименте их участие в становлении хронического воспаления подтверждено [8].

Целью исследования явилась оценка выраженности экспрессии провоспалительных цитокинов при стабильном течении ИБС.

Материалы и методы

В исследование включены 83 мужчины, страдающие ИБС со стабильной стенокардией (средний возраст 53,3 \pm 4,2 года), из них у 30 человек диагностирована стенокардия II функционального класса (ФК), у 27 – стенокардия III ФК, у 26 пациентов выявлена стенокардия IV ФК. Большинство больных со стенокардией II (66,7%), III (77,8%) и IV ФК (84,6%) имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда.

Диагноз ИБС устанавливали на основании клинических, инструментальных, биохимических данных. Пациенты с артериальной гипертонией 3-й степени, сложными нарушениями ритма сердца и хронической сердечной недостаточностью III–IV ФК, тяжелыми заболеваниями печени, почек, легких, крови, эндокринных органов, с активными воспалительными процессами, онкологическими и иммунопатологическими заболеваниями в исследовании не включались.

В контрольную группу вошли 25 здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст 49,9 \pm 6,1 года). Для верификации ИБС проведены велоэргометрия и суточное мониторирование электрокардиограммы, коронарография. Для характеристики иммунновоспалительных реакций изучали содержание СРБ, уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в сыворотке крови методом иммуноферментного ана-

лиза с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ «Statistica for Windows 6.0». При анализе материала рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m) и стандартные отклонения с доверительной вероятностью 95%. Достоверности различий оценивали по критерию Стьюдента (t). Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Для оценки значимости иммунновоспалительных реакций в развитии ИБС изучены показатели СРБ, провоспалительных цитокинов у больных с ИБС с разным течением стенокардии (см. таблицу).

Установлено, что уровень СРБ при стенокардии легкого течения (II ФК) находился в пределах нормы и значимо возрастал при тяжелой стенокардии. Показатели СРБ у больных со стенокардией III и IV ФК превышали в 1,8 и 2,6 раза данные здоровых лиц. Максимальные параметры СРБ определены при стенокардии IV ФК.

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 при стенокардии II ФК имело тенденцию к повышению, а при стенокардии III ФК было увеличено на 35,3% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При тяжелом течении стенокардии (IV ФК) имелись наибольшие показатели ИЛ-6, которые существенно превышали данные здоровых и больных со стенокардией II ФК. При корреляционном анализе, проведенном у больных со стенокардией IV ФК, выявлены прямые взаимосвязи между показателями ИЛ-6 и СРБ ($r = 0,48$; $p < 0,01$).

При оценке уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β у больных с ИБС в зависимости от тяжести стенокардии обнаружено, что при стенокардии III и IV ФК его концентрация была выше параметров здоровых лиц (40,2; 53,6; $p < 0,01$), а при стенокардии легкого течения имела только тенденция к возрастанию ($p > 0,05$). Максимальные величины ИЛ-1 β , значимо отличающиеся не только от данных контроля, но и от показателей стенокардии II ФК (47,4%; $p < 0,01$), установлены при стенокардии IV ФК. Концентрация ФНО- α – провоспалительного цитокина, играющего ключевую роль в процессах воспаления, при стенокардии легкого течения не отличалась от контроля, а с нарастанием тяжести заболевания повышалась, достигая максимальных значений при стенокардии III–IV ФК. Наиболее высокие показатели ФНО- α зарегистрированы при стенокардии IV ФК, его параметры более чем в 2 раза превышали данные контроля и стенокардии II ФК, а также значимо отличались от данных стенокардии III ФК (43,3%; $p < 0,05$).

Содержание СРБ и провоспалительных цитокинов при стабильной стенокардии (M±m)				
Показатели	Контроль (n=25)	Стабильная стенокардия		
		II ФК (n=30)	III ФК (n=27)	IV ФК (n=26)
СРБ, мг/л	2,2±0,36	2,4±0,18	4,1±0,48 ^{ab}	5,8±0,71 ^{abc}
ИЛ-1β, пг/мл	35,6±4,14	37,1±3,93	49,9±4,02 ^a	54,7±3,76 ^{ab}
ИЛ-6, пг/мл	42,5±3,92	50,4±0,45	57,5±4,74 ^a	68,2±6,81 ^{ab}
ФНО-α, пг/мл	21,2±2,89	25,6±2,11	35,3±4,86 ^a	50,6±5,25 ^{abc}

Примечание: а – различия с контролем; в – со стенокардией II ФК; с – со стенокардией III ФК (p<0,05).

Обсуждение

В последние годы важное значение в развитии атеросклероза и ИБС придается иммуновоспалительным реакциям [1, 3, 4, 6, 9], показано, что уровень СРБ коррелирует с тяжестью атеросклероза коронарных, мозговых и периферических артерий [2, 7, 10]. Нами установлено, что изменение уровня СРБ ассоциируется с тяжестью течения стенокардии и наиболее выражено при высоком IV ФК стенокардии. Известно, что синтез и секреция СРБ регулируются провоспалительными цитокинами на уровне транскрипции гена СРБ [2, 9, 11].

ИЛ-6 играет важную роль в системном воспалении как основной медиатор острой фазы, стимулирующий выработку белков острой фазы гепатоцитами. С помощью ИЛ-6 активируются также клетки эндотелия, моноциты, происходят прокоагулянтные реакции [12, 13]. Кроме того, он участвует в иммунорегуляции, действуя на процесс пролиферации и дифференциации β-лимфоцитов. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, в которых установлена корреляция между показателями СРБ, ИЛ-6, ФНО-α и выраженностью атеросклероза коронарных артерий по данным коронарографии [1, 7, 14]. Кроме того, в нескольких проспективных исследованиях [13, 15] показано значение ИЛ-6 в качестве предиктора развития клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов у здоровых лиц без признаков заболевания.

ИЛ-1β является главным медиатором, ответственным за развитие местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма [2, 3, 6]. В литературе имеются сведения, что нарушение коронарного кровотока с ишемией миокарда ведет к повышению его содержания в крови [1, 6, 16, 17]. Нами установлено, что выраженность экспрессии ИЛ-1β зависит от тяжести течения стенокардии и наиболее значима при тяжелой стенокардии IV ФК. Следует полагать, что ИЛ-1β принимает активное участие в развитии атеросклероза и формировании клинического течения ИБС, что, по-видимому, обусловлено его влиянием на функцию эндотелия и систему свертывания крови, способностью индуцировать синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию адгезивных молекул, стимулировать прокоагулянтную активность и воздействовать на метаболизм липидов [9, 13].

ФНО-α является одним из наиболее активных цитокинов, играет ключевую роль в процессе воспаления. Взаимодействие ФНО-α со специфическими рецепторами приводит к активации факторов транскрипции, которые являются регуляторами генов широкого спектра провоспалительных медиаторов: ИЛ-1β, ИЛ-6, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, а также гормонов [1, 4, 12, 16]. Кроме того, ФНО-α принимает участие в регуляции апоптоза клеток [3, 9]. Нами установлено, что у больных с ИБС от-

мечается повышение уровня ФНО-α, сопряженное с тяжестью течения стенокардии.

Таким образом, тяжелое течение стенокардии ассоциируется с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о наличии уже на этапе стабильной стенокардии персистирующего воспаления, при котором увеличивается риск развития тромботических осложнений и острого коронарного синдрома.

Выводы

1. При ИБС установлена активация иммуновоспалительных реакций, выраженность которых сопряжена с тяжестью течения стенокардии.
2. Гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и повышенный синтез СРБ выявлены при стабильной стенокардии IV ФК.
3. Минимальные иммунологические сдвиги отмечены при стабильной стенокардии II ФК.

Литература

1. Лутай МИ, Голикова ИП, Деяк СИ. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца. Укр. мед. журн. 2006; 2: 80–3.
2. Ребров АЛ, Воскобой ИВ. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. Терапевт. арх. 2004; 1: 78–82.
3. Packard R, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clin Chem 2008; 54 (1): 24–38.
4. Мерай ИА, Павликова ЕА. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Русский врач. 2008; 5: 3–6.
5. Harrison DG. Endothelial and oxidative stress. Clin Cardiol 1997; 20: 11–7.
6. Насонов ЕВ. Иммунологические аспекты атеросклероза. Терапевт. арх. 2002; 5: 80–5.
7. Brunetti N, Troccoli R, Corrao M et al. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. Int J Cardiol 2006; 109: 248–56.
8. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352 (16): 1685–95.
9. Pearson T. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Circulation 2003; 107: 499–511.
10. Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Закирова А.Н. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 2: 16–9.
11. Ridker P, Coak N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Score. Circulation 2004; 109: 1955–9.
12. Павликова ЕА, Мерай ИА. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2003; 8: 68–71.
13. Палеев Ф.Н., Абудеева И.С., Москалец О.В., Белокопытова И.С. Изменения интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца. Кардиология. 2010; 2: 69–72.

14. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. *Кардиологический вестник*. 2007; 2: 3–13.

15. Volpato S, Guralnik J, Ferruci L. Cardiovascular disease, interleukin-6 and risk of mortality in older women. *Circulation* 2001; 103: 947–53.

16. Волков В.И., Серик С.А. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2002; 9: 12–6.

17. Armstrong E, Morrow D, Salatine M. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part 1: Introduction and Cytokines. *Circulation* 2006; 113: 72–5.