

МАРКЕРНЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ ПРИ ДВОЙНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

SERUM MARKER PROFILE IN DUAL CARDIAC PATHOLOGY: ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE

**T. Khokonova
Z. Kharaeva
N. Sokhroкова
D. Sokhroкова
A. Elbaeva**

Summary. The aim of this work was to evaluate the concentrations of pro-inflammatory interleukin-1 β , anti-inflammatory interleukin-10 and CD40 ligand in the serum of patients suffering from arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD) and heart rhythm disorders (HRD). The study included a contingent of 100 patients (mean age was 57 $\pm$ 10 years), divided into three clinical groups according to the indicated nosological forms. Complexes of instrumental methods of examination and quantitative determination of blood biomarkers by immunoenzyme analysis were applied during the work.

The obtained results indicate a statistically significant role of inflammatory mediators in the pathogenetic mechanisms of cardiac arrhythmias formation, which significantly expands modern ideas about the etiopathogenesis of these conditions. A statistically significant increase in serum concentrations of IL-1 β and CD40L in patients with diagnosed CHD was found, with the most pronounced deviations in individuals with concomitant rhythm disorders, which demonstrates the intensification of inflammatory reactions. The detected increase in IL-10 level indicates the presence of chronic systemic inflammatory process with involvement of endothelial component of the vascular wall, which can be considered as an indirect sign of atherosclerotic lesion of the vascular channel.

Based on the obtained data, the concept of using the studied cytokines as potential diagnostic and prognostic markers was formulated, and the necessity to consider the revealed pathophysiological mechanisms when developing a strategy of complex pharmacotherapy of this category of patients was substantiated.

Keywords: coronary heart disease, arterial hypertension, heart failure, cardiosclerosis, NAG, TIMP1, proMMP1.

Хоконова Тамара Муратовна

кандидат медицинских наук, доцент,

Кабардино-Балкарский государственный университет

им. Х.М. Бербекова, Нальчик

tomek83@mail.ru

Хараева Заира Феликсовна

доктор медицинских наук, профессор,

Кабардино-Балкарский государственный университет

им. Х.М. Бербекова, Нальчик

irafe@yandex.ru,

Сохрокова Наина Муратовна

ординатор, Кабардино-Балкарский государственный

университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик

nsokhroкова@gmail.com

Сохрокова Дисана Муратовна

ассистент, Кабардино-Балкарский государственный

университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик

dsohrokoba@yandex.ru

Эльбаева Алина Джагафаровна

кандидат медицинских наук, доцент,

Кабардино-Балкарский государственный университет

им. Х.М. Бербекова, Нальчик

ajqueen24@yandex.ru

Аннотация. Целью данной работы являлась оценка концентраций провоспалительного интерлейкина-1 β , противовоспалительного интерлейкина-10 и лиганда CD40 в сыворотке крови пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и нарушениями ритма сердца (НРС).

В исследование был включен контингент из 100 пациентов (средний возраст составил 57 $\pm$ 10 лет), разделенных на три клинические группы согласно указанным нозологическим формам. В ходе работы были применены комплексы инструментальных методов обследования и количественного определения биомаркеров крови методом иммуноферментного анализа.

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимой роли воспалительных медиаторов в патогенетических механизмах формирования сердечных аритмий, что существенно расширяет современные представления об этиопатогенезе данных состояний. Установлено статистически достоверное повышение сывороточных концентраций ИЛ-1 β и CD40L у пациентов с диагностированной ИБС, с наиболее выраженными отклонениями у лиц с сопутствующими нарушениями ритма, что демонстрирует интенсификацию воспалительных реакций. Выявленное повышение уровня ИЛ-10 указывает на наличие хронического системного воспалительного процесса с вовлечением эндотелиального компонента сосудистой стенки, что может рассматриваться как косвенный признак атеросклеротического поражения сосудистого русла.

На основании полученных данных была сформулирована концепция использования исследованных цитокинов в качестве потенциальных диагностических и прогностических маркеров, а также обоснована необходимость учета выявленных патофизиологических механизмов при разработке стратегии комплексной фармакотерапии данной категории пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, кардиосклероз, NAG, TIMP1, proMMP1.

Введение

На сегодняшний день неоспорим факт вовлечения хронического воспаления в основные механизмы развития и прогрессирования СН, в том числе в процессы ремоделирования постишемизированного миокарда, его перегрузку объемом и/или давлением, формирования кардиосклероза. Согласно современным представлениям, непосредственную роль в патогенезе некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) [1–5], таких как атеросклероз, сердечная недостаточность, сахарный диабет, играет системная воспалительная активность, о чем свидетельствует повышение содержания воспалительных маркеров в сыворотке крови [6, 7].

Для практических врачей и исследователей в настоящее время серьезной проблемой является частое присоединение осложнений в виде НРС. Так, фибрилляция предсердий является одним из наиболее часто встречающихся НРС и составляющая 30 % от всех аритмий [8]. Как известно, хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические механизмы приводят впоследствии к структурному ремоделированию предсердий, посредством которого развиваются и прогрессируют аритмии [9]. Возможность участия в развитии и прогрессировании НРС изученных иммуновоспалительных маркеров и дало основание к проведению данного исследования.

Цель работы: исследование уровней провоспалительного цитокина — интерлейкина-1 β , противовоспалительного цитокина — интерлейкин-10 и лиганда CD40 (CD40L) у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и нарушением ритма сердца.

Материалы и методы

Обследовано 100 пациентов (46 мужчин и 54 женщины, средний возраст 57 ± 10 лет, разделенных на 3 группы (АГ, ИБС, ИБС+НРС). Первую группу составили 34 пациента с АГ (16 мужчин и 18 женщин, средний возраст 56 ± 9). Вторую группу составили 33 больных с ИБС (15 мужчин и 18 женщин, средний возраст 57 ± 10). Третью группу составил 33 пациента с ИБС и НРС (15 мужчин и 18 женщин, средний возраст 57 ± 9). Контрольную группу составили 20 соматически здоровых лиц (10 мужчин, 10 женщин, средний возраст 55 ± 10 лет). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В обследование не включали больных с уровнем гликозилированного гемоглобина более 10 %, анемией, почечной недостаточностью, недавними (до 10 сут) эпизодами острой СН, острым коронарным синдромом в течение предшествующих 3 мес, воспалительными заболеваниями в стадии обострения, окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей. В ком-

плекс инструментальных методов входили: рентгенография органов грудной клетки с верификацией признаков венозного застоя в легких, эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы, электрокардиография.

Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкин-10 (ИЛ-10) определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Рассчитывали средние арифметические и среднеквадратичные отклонения исследуемых величин и ошибки репрезентативности. Нормальное распределение полученных данных представлялось в виде $M \pm m$, где M — средняя арифметическая исследуемых величин, m — ошибка репрезентативности. Разницу показателей в группах оценивали по t -критерию Стьюдента. Критическим считался уровень значимости различия $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании цитокинов у больных в группах было выявлено, что у всех пациентов в группах отмечалось выраженное статистически значимое увеличение показателей ИЛ-1 β и ИЛ-10 по сравнению с таковыми в контрольной группе ($p<0,001$) (таблица 1).

Таблица 1.
Показатели уровня ИЛ-1 β и ИЛ-10 у пациентов в группах

Показатель	Группа 1 АГ n=34	Группа 2 ИБС n=33	Группа 3 ИБС+НРС n=33	Группа 4 здоровые n=20
Интерлейкин 1 β (пг/мл)	23,9 $\pm$ 1,3*	25,8 $\pm$ 1,2*	32,8 $\pm$ 1,4*#	15,0 $\pm$ 3,0##
Интерлейкин 10 (пг/мл)	50,2 $\pm$ 3,4* ¹	56,7 $\pm$ 3,4* ¹	71,5 $\pm$ 5,7*#	10,0 $\pm$ 3,0## ¹¹
Интерлейкин 1 β / Интерлейкин 10 (пг/мл)	0,5 $\pm$ 0,07	0,5 $\pm$ 0,08	0,5 $\pm$ 0,07	1,5 $\pm$ 0,2

Примечание: * — различия достоверны по отношению к показателям 4-й группы сравнения — здоровых ($p<0,001$);

— различия достоверны по отношению к показателям 1-й группы — пациентов с АГ ($p<0,05$);

— различия достоверны по отношению к показателям 1-й группы — пациентов с АГ ($p<0,001$);

¹ — различия достоверны по отношению к показателям 3-й группы — пациентов с ИБС и НРС ($p<0,05$);

¹¹ — различия достоверны по отношению к показателям 3-й группы — пациентов с ИБС и НРС ($p<0,001$)

При оценке значений ИЛ-1 β в группах было выявлено, что у больных с ИБС и ИБС с НРС (2-я и 3-я группы соответственно) отмечались более высокие показатели ИЛ-1 β ($25,8 \pm 1,2$ пг/мл; 26 % — во 2-й группе и $32,8 \pm 1,4$ пг/мл — в 3-й группе; 34 %), по сравнению с пациентами с АГ из 1-й группы ($23,9 \pm 1,3$ пг/мл; 25 %), причем в 3-й группе эти изменения были достоверными ($p < 0,05$) (таблица 1, рис. 1).

При оценке значений ИЛ-10 в группах было выявлено, что у больных с ИБС и ИБС+НРС (2-я и 3-я группы соответственно) отмечались более высокие показатели ИЛ-10 ($56,7 \pm 3,4$ пг/мл; 30 % — во 2-й группе и $71,5 \pm 5,7$ пг/мл; 38 % — в 3-й группе), по сравнению с пациентами с АГ из 1-й группы ($50,2 \pm 3,4$ пг/мл; 27 %), причем в 3-й группе эти изменения были достоверными ($p < 0,05$) (таблица 1, рис. 2).

В данном аспекте исследование значений лиганда CD40 (CD40L) представлялось актуальным, поскольку маркер экспрессируется активированными

Т-хелперными клетками, В-клетки могут избежать апоптоза и активироваться при взаимодействии иммунной системы с внешним антигеном, который в норме может активировать Т-хелперные клетки. Таким образом, взаимодействие CD40 — CD40L играет центральную роль в различных фазах В-клеточного ответа на Т-зависимые антигены.

Провоспалительные свойства системы CD40/CD40L обусловлены способностью увеличивать синтез молекул клеточной адгезии и различных хемокинов, усиливать экспрессию тканевого фактора, а также матриксных металлопротеаз, ведущих к нестабильности атеросклеротической бляшки, что, в итоге, может способствовать возникновению острых тромботических осложнений атеросклероза. Предполагается, что sCD40L является потенциальным индикатором риска развития ССЗ. Его уровень повышен при ИМ, сердечной недостаточности, инсульте [10, 11].

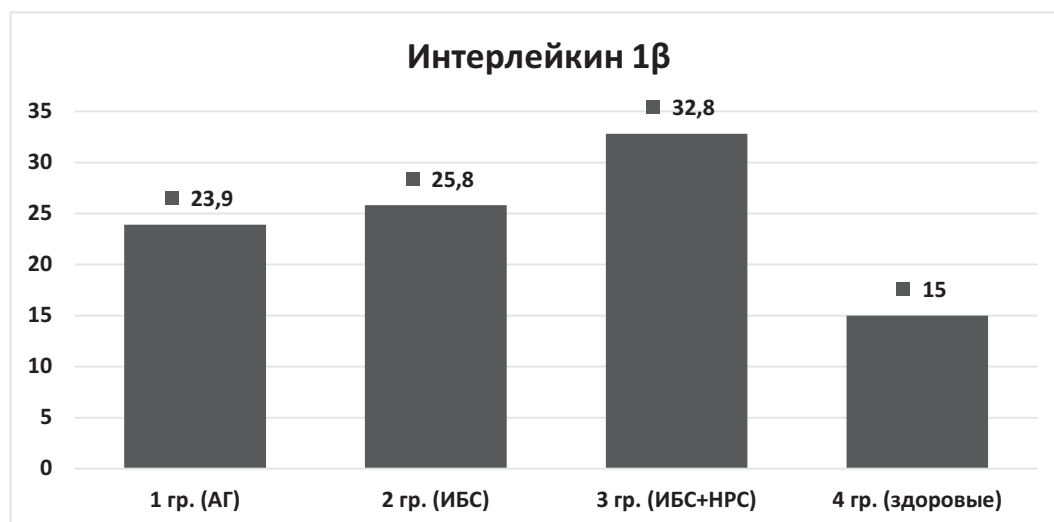


Рис. 1. Анализ уровня ИЛ-1 β у пациентов в группах

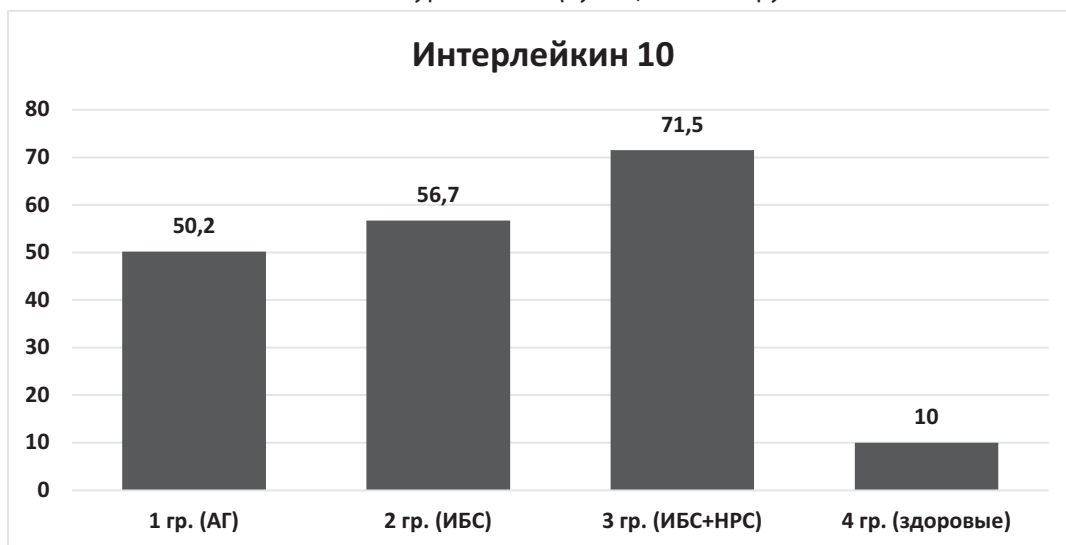


Рис. 2. Анализ уровня ИЛ-10 у пациентов в группах

Таблица 2.

Показатели уровня CD40L у пациентов в группах

Показатель	1-я группа АГ n=30	2-я группа ИБС n=29	3-я группа ИБС+НПС n=31	4-я группа (здоровые) n=20
CD40L (пг/мл)	78±24*	171±26***#	332±48***##	32±12

Примечание: *— различия достоверны по отношению к показателям 4-й группы сравнения — здоровых ($p<0,05$);

**— различия достоверны по отношению к показателям 4-й группы сравнения — здоровых ($p<0,01$);

***— различия достоверны по отношению к показателям 4-й группы сравнения — здоровых ($p<0,001$);

#— различия достоверны по отношению к показателям 1-й группы — пациентов с АГ ($p<0,01$);

##— различия достоверны по отношению к показателям 1-й группы — пациентов с АГ ($p<0,001$)

При оценке значений CD40L в группах было выявлено, что у больных с ИБС и ИБС с НПС (2-я и 3-я группы соответственно) отмечались достоверно более высокие показатели CD40L (171 ± 26 пг/м (28 %); ($p<0,01$) — во 2-й группе и 332 ± 48 пг/мл (54 %); ($p<0,001$) — в 3-й группе), по сравнению с пациентами с АГ из 1-й группы (78 ± 24 пг/мл (13 %)), (таблица 2, рис. 3).

Выводы

1. Уровни провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β и противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 были значительно повышены у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и нарушением сердечного ритма по сравнению с данными показателями у здоровых лиц.

2. Уровень провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β был достоверно выше у больных с ишемической болезнью сердца и нарушением ритма сердца и достоверно снижался у пациентов с артериальной гипертензией.

3. Показатель противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 был выше у пациентов с ишемической болезнью сердца и нарушением ритма сердца по сравнению с данными показателями у здоровых лиц и пациентов с АГ.

4. Показатель лиганда CD40 (CD40L) был достоверно выше у пациентов ишемической болезнью сердца, в том числе, сопровождающейся нарушением сердечного ритма, тогда как у лиц с АГ также наблюдалось повышение данного параметра в сравнении с группой здоровых.

Таким образом, достоверно повышенные концентрации ИЛ-1 β , и CD40L у пациентов с ИБС, в том числе с нарушением сердечного ритма, можно расценить как свидетельство наличия выраженной воспалительной реакции в организме обследуемых пациентов. Кроме того, повышение показателя ИЛ-10 может свидетельствовать о наличии хронического вялопротекающего системного воспалительного процесса, в который вовлечен сосудистый эндотелий. Это, в свою очередь может быть отражением атеросклеротического поражения сосудов. В то же время, длительно сохраняющиеся высокие показатели ИЛ-1 β приводят к повышенной активности клеток видового иммунитета, продукты метаболизма которых, вовлечены в активацию надпочечников. Так, создается патофизиологическая цепь неблагоприятного течения АГ, которую необходимо учитывать в комплексной терапии, а показатели цитокинов использовать в качестве диагностических и прогностических маркеров.

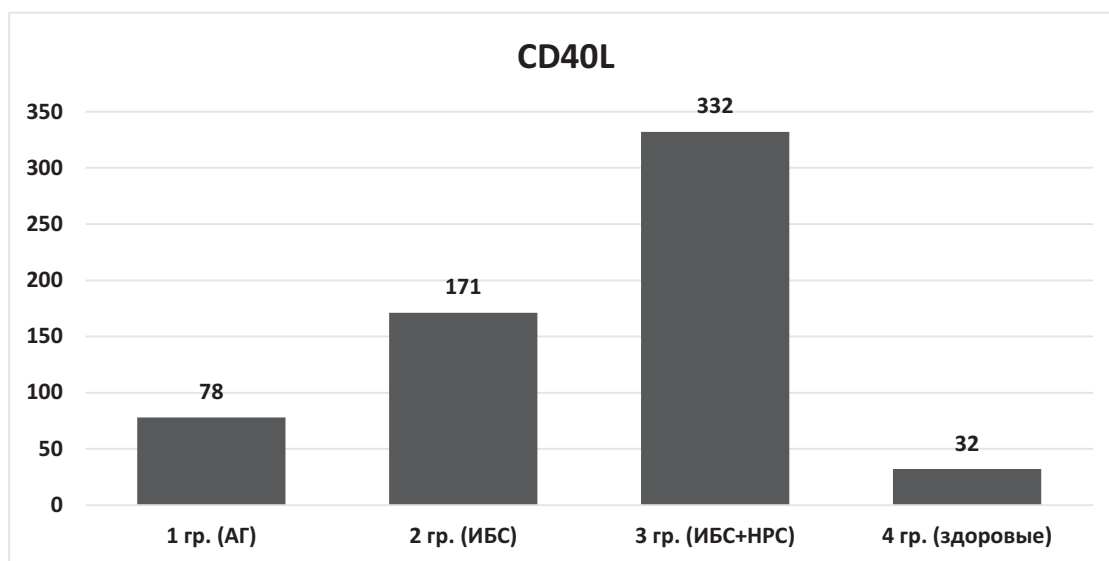


Рис. 3. Анализ уровня CD40L у пациентов в группах

Результаты проведенного исследования демонстрируют участие компонентов воспаления в патогенезе нарушений сердечного ритма, что существенно помогает расширить научные представления о механизмах их возникновения. Полученные сведения могут использоваться в дальнейшем с целью оптимизации диагностики нарушений сердечного ритма, а также являться одним из оснований для разработки новых терапевтических подходов.

Благодарность: авторы выражают благодарность Хамизовой Мадине Маковне — заведующей кардиологическим отделением ГБУЗ ГКБ №1 города Нальчика; Уметову Мурату Анатольевичу — заведующему кафедрой факультетской терапии медицинской академии КБГУ; руководству и сотрудникам ГБУЗ «Городская поликлиника №1» города Нальчика, в частности главному врачу Каскуловой Аулият Фуадовне и заместителю главного врача Сижажевой Софиат Хасеновне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amir O., Rogowski O., David M., Lahat N., Wolff R., Lewis B.S. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor-alpha. *Isr Med Assoc J.* 2010;12(3):158–162.
2. Miettinen K.H., Lassus J., Harjola V.P., Siirilä-Waris K., Melin J., Punnonen K.R., Nieminen M.S., Laakso M., Peuhkurinen K.J. Prognostic role of pro- and anti-inflammatory cytokines and their polymorphisms in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(4):396–403.
3. Myrland P.M., Lazaris N., Venetsanou K., Smyrniotis V., Baltopoulos G.J. Immune status evaluation of patients with chronic heart failure. *Cytokine.* 2007;37(2):150–154.
4. Oikonomou E., Tousoulis D., Siasos G., Zaromitidou M., Papavassiliou A.G., Stefanadis C. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches. *Hellenic J Cardiol.* 2011;52(1):30–40.
5. Kalogeropoulos A.P., Georgiopoulou V.V., Butler J. From risk factors to structural heart disease: the role of inflammation. *Heart Fail Clin.* 2012;8(1):113–123.
6. Kaur K., Dhir S., Slezak J., Sharma A.K., Bajaj A., Singal P.K. Biology of TNFalpha and IL-10, and their imbalance in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2009;14(2):113–123.
7. Kooten C., Banchereau J. CD40-CD40ligand. *J Leukocyte Biology.* 2000;2–13.
8. Dedkova A.A., Kologrivova I.V., Suslova T.E., Batalov R.E., Borisova E.V. The importance of inflammatory processes in the pathogenesis of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2015;30(1):40–43. (In Russ.)
9. Heymans S., Hirsch E., Anker S.D., Aukrust P., Balligand J.L., Cohen-Tervaert J.W., Drexler H., Filippatos G., Felix S.B., Gullestad L., Hilfiker-Kleiner D., Janssens S., Latini R., Neubauer G., Paulus W.J., Pieske B., Ponikowski P., Schroen B., Schultheiss H.P., Tschöpe C., Van Bilsen M., Zannad F., McMurray J., Shah A.M. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):119–129.
10. Lindberg E., Magnusson Y., Karason K., Andersson B. Lower levels of the host protective IL-10 in DCM—a feature of autoimmune pathogenesis? *Autoimmunity.* 2008;41(6):478–483.
11. Adawi A., Zhang Y., Baggs R. Disruption of the CD40-CD40L system prevents an oxygen-induced distress syndrome. *Am J Pathol.* 2008;152:651–657.

© Хоконова Тамара Муратовна (tomek83@mail.ru); Хараева Заира Феликсовна (irafe@yandex.ru);
Сохрокова Наина Муратовна (nsokhroкова@gmail.com); Сохрокова Дисана Муратовна (dsoхroкова@yandex.ru);
Эльбаева Алина Джагафаровна (ajqueen24@yandex.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»