

УДК 616.13-004.6-092:612.017.1

**ПОЛІФОКАЛЬНІСТЬ УШКОДЖЕНЬ
КОРОНАРНОГО РУСЛА ТА
ДИСБАЛАНС РІВНІВ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ
З КОРОНАРНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

**Перемот С.Д., Смілянська М.В.,
Волянський А.Ю., Кашпур Н.В.,
Мартинов А.В., Перемот Я.О.***

**ДУ “Інститут мікробіології та імунології ім. І. І.
Мечникова НАМН України”,
*клінічна лікарня №8 м. Харків.**

Значні досягнення в поглибленні знання механізмів етіопатогенезу атеросклерозу призвели до змін пріоритетів в класифікації, діагностиці, лікуванні та профілактиці ішемічної хвороби серця (ІХС), яка і до тепер в розвинених країнах залишається самою розповсюдженою причиною смерті [1, 2]. В останні роки опубліковано ряд робіт, які підтверджують взаємозв'язок між персистою герпесвірусною інфекцією та атеросклерозом, а також розкривають патогенетичні механізми ініціюючої ролі вірусів у внутрішньосудинному запаленні та дестабілізації ендотелію [3, 4]. Встановлено, що запальні процеси відіграють суттєву роль в процесах як формування самої атеросклеротичної бляшки, так і її пошкодження з подальшою тромботичною оклюзією та розвитком серцево-судинних ускладнень. Регуляторами запалення є цитокіни – група плейотропних ендогенних пептидів з низькою молекулярною масою, які продукуються клітинами тканин у відповідь на різноманітні стимули. В ряді експериментальних робіт виявлено підвищення в сироватці крові рівнів прозапальних цитокінів при ІХС, встановлено взаємозв'язок з вираженістю пошкодження коронарного русла та дестабілізацією перебігу захворювання, однак залишається недостатньо вивченим прогностичний вплив дисбалансу прозапальних та протизапальних цитокінів на прогресування атеросклерозу судин [5]. Саме визначення особливостей імунологічних показників при коронарному атеросклерозі відкриває нові можливості для оптимізації діагностики та лікування пацієнтів, прогнозування перебігу патологічного процесу, а також вирішення питання про необхідність оперативного втручання.

Мета дослідження – вивчення рівня основних прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на ІХС та визначення можливого впливу персистою герпесвірусною інфекцією на поліфокальне ушкодження коронарних судин.

Матеріали і методи. Обстежено 57 хворих (38 чоловіків та 19 жінок) на ІХС, які знаходилися на лікуванні у кардіологічному відділенні клінічної лікарні № 8 м. Харкова. Середній вік пацієнтів становив $(49,3 \pm 3,7)$ роки. Усім хворим верифікація діагнозу ІХС проводилася при наявності гемодинамічно

значимих стенозів коронарних артерій (КА) за даними селективної коронарної вентрикулографії (СКВГ). За кількістю ушкоджених КА, виявлених при проведенні СКВГ, хворі були розподілені на три підгрупи: 1 КА - з одним гемом динамічно значимим стенозом – 22 хворих (38,6 %), 2 КА - двома – 18 (31,6 %) та 3 КА - трьома і більше – 17 (29,8 %) хворих.

Контрольну групу склали 18 хворих на ІХС з клінічними проявами стабільної стенокардії, та без гемодинамічних змін КА.

Обидві групи хворих були співставні за віком, статтю, супутньою патологією, основними факторами ризику та початковим рівнем холестерину (ХС). Визначення антигенів (АГ) родини *Herpesviridae* проводили імунофлуоресцентним методом з використанням поліклональних мишачих антитіл проти HSV₁, HSV₂, HHV₆, CMV, VZV та VEB фірми Santa Cruz Biotechnology, Inc. Вміст прозапальних та протизапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 (інтерлейкін 1 β , 6, 8), ФНО α (фактор некрозу пухлин α) визначали в сироватці крові хворих методом твердофазного імуноферментного аналізу, з використанням наборів: альфа-ФНО-ИФА-Бест, ИЛ-1бета-ИФА-Бест, ИЛ-6-ИФА-Бест, Ил-8-ИФА-Бест (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія).

Статистична обробка результатів досліджень проводилася за допомогою методів варіаційної статистики, обчислення критерію t Стьюдента, коефіцієнту кореляції r. Для непарних показників використані непараметричні методи (критерій Манна-Уїтні-Вілкоксона)

Результати і обговорення. Больовий синдром та психоемоційне навантаження, що супроводжує, як правило перебіг ІХС, відноситься до стресорних факторів, які перевищують межі фізіологічного стимула, відбувається активація діяльності передньої долі гіпофіза, підвищення секреції наднирковими залозами стероїдних гормонів. Рівень же стероїдних гормонів у плазмі крові корелює із зниженням числа імунокомпетентних клітин і супроводжується імуносупресивним ефектом. В результаті цього спостерігаються інволюція лімфоїдних органів та лімфопенія [6]. По Г. Сельє реакція імунної системи на стресорний фактор розглядається як стеріотипне соматичне виявлення мобілізації захисних сил організму. При гострому коронарному синдромі у зв'язку з особливостями його клінічного прояву, адаптація до дії пошкоджуючих агентів нижче ніж при стабільному перебігу ІХС [7].

Крім того, при аналізі показників імунного статусу слід враховувати, що реакція імунної системи на подразнення завжди індивідуальна, генетично обумовлена. На один подразнюючий фактор можна отримати стільки ж різних імунних відповідей, скільки осіб було обстежено. Інтенсивність імунної відповіді знижується, якщо вплив вірусного антигену співпадає за часом із стресовим фактором. З іншої сторони сама інтеграція генетичного матеріалу

вірусів з геномом імунокомпетентної клітини може привести до її функціональної недостатності.

При виконанні поставленої мети ми зосередили свою увагу на визначенні та аналізі показників цитокинового профілю. На нашу думку саме рівні прозапальних та протизапальних цитокинів найбільш повно віддзеркалюють активність внутрішньосудинного запального процесу. Необхідність визначення рівнів цитокинів у пацієнтів з атеросклерозом

коронарних судин у поєднанні з персистуючою герпесвірусною інфекцією видається важливою для оцінки стану ендогенних механізмів компенсації імунологічних розладів.

Визначення рівнів цитокинів в групах хворих виявило зміни цитокинового статусу, які супроводжувалися підвищенням концентрації прозапальних цитокинів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП α) у хворих на коронарний атеросклероз (табл.1).

Таблиця 1. Імунологічні показники обстежених хворих

Показник	Основна група (n = 57)	Контрольна група (n = 18)
ІЛ-1 β , пг/мл (M \pm σ)	53,6 \pm 13,21*	34,2 \pm 11,14
ІЛ-6, пг/мл (M \pm σ)	35,7 \pm 17,09*	15,7 \pm 8,71
ІЛ-8, пг/мл (M \pm σ)	10,1 \pm 3,85	12,4 \pm 4,52
ФНП α , пг/мл (M \pm σ)	63,1 \pm 22,13*	31,5 \pm 16,47

Примітка: * – достовірність розбіжностей показників у хворих з гемодинамічно значимими стенозами коронарних судин у порівнянні з хворими на стабільну стенокардію (p<0,05)

Результати проведеного дослідження показали, що має місце статистично значиме підвищення рівнів прозапальних цитокинів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП α серед хворих на ІХС, які мали гемодинамічно значущі стенози судин коронарного русла. Рівень же протизапального цитокину ІЛ-8 в обох обстежуваних групах практично не відрізнявся.

Не викликає сумнівів взаємозв'язок процесів розвитку атеросклерозу і порушення згортання крові. Гіперкоагуляція є не лише наслідком атеросклеротичного процесу, але і активним учасником його розвитку та прогресування. Сучасні уявлення базуються на клінічних та лабораторних дослідженнях і розглядають тромбози, а не стенози, головною причиною інфарктів міокарду, вважаючи саме їх основним фактором, відповідальним за смертність при атеросклерозі. Все це підтримує пріоритетність

внутрішньосудинного запалення та створення підґрунтя для дестабілізації ендотелію судин коронарного русла.

Аналіз динаміки рівнів цитокинів виявив особливості цих змін в групі хворих з поліфокальним ушкодженням коронарних судин. Так, за даними наших досліджень, рівень ІЛ-6 серед хворих з 2 і більше гемодинамічно значимими ушкодженнями коронарних артерій, перевищував відповідний показник хворих з однією ушкодженою вінцевою артерією в 1,67. ФНП α , ІЛ-8 – в 1,37 та ІЛ-1 β відповідно в 1,28 рази.

За отриманими даними, у хворих з поліфокальним ушкодженням судин коронарного русла також одночасно виявлялися антигени кількох вірусів.

Таблиця 2. Виявлення антигенів Herpesviridae у обстежуваних хворих з поліфокальним ушкодженням коронарних артерій

Кількість ушкоджених КА	Виявлені антигени Herpesviridae (абс. чис.)					
	CMV (n=30)	VEB (n=33)	HSV1 (n=13)	HSV2 (n=6)	VZV (n=5)	HHV6 (n=12)
Підгрупи (абс. чис.)						
1 КА (n=22)	6	5	5	3	2	3
2 КА (n=18)	11	13	6	2	1	5
3 КА (n=17)	13	15	2	1	2	4

Причому найпоширенішим було поєднання CMV, VEB та HHV₆. Так CMV виявлявся у понад 60 % хворих з ушкодженими 2 КА і майже 76 % з 3 КА, а VEB виявлявся у 72 % та 88 % хворих відповідно. Розбіжність показників, щодо HHV₆ в цих двох групах була не достовірною і коливалась в межах 30 %. Натомість при гемодинамічних змінах лише однієї КА виявлялася переважно герпесвірусна моно інфекція, а у двох хворих віруси не були детектовані взагалі. Зазначимо, що в даній підгрупі найпоширенішими були CMV, VEB та HSV₁, однак частота з якою ці віруси виявлялися була нижчою майже втричі у порівнянні з групою хворих з поліфока-

льним атеросклеротичним ураженням коронарних судин.

Таким чином, можна зробити висновок, що в патогенезі атеросклерозу коронарних судин важливий вплив відіграють віруси родини Herpesviridae та вірусіндукована гіперекспресія прозапальних цитокинів, оцінка рівнів яких дозволить прогнозувати прогресуючий перебіг захворювання та поліфокальне ушкодження судин коронарного русла. Визначення ж змін в імунологічній реактивності організму у хворих з коронарним атеросклерозом в цілому буде сприяти розробці додаткових лабораторно-діагностичних критеріїв прогресування атеросклерозу з метою профілактики внутрішньосудинного запалення та запобігання появі зон дестабілізації

ендотелію, а також прогнозування виходу захворювання і можливості застосування імунореґулюючої терапії.

References

1. Ratmanova A. Cardiovascular morbidity and mortality - statistics for European countries (2008) // Medicine review.-2009.;1(6).-P.6-12.
2. Official proceedings of the Congress of the European Society of Cardiology (European Society of Cardiology Congress 2011, Paris, France, 27 – 31 August 2011), [http:// www.viparis.com](http://www.viparis.com)
3. Pigarevsky PV S. Maltsev, Seliverstova V. The immune system, atherosclerosis and persisting infection // Journal of Medical Sciences.-2005.; 2.- P. 17–22.
4. Roivainan V. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease [Text] / V. Roivainan, V. Viik-Kajander, T. Palosuo et.al. // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 252-257.
5. Pigarevsky PV immune system, atherosclerosis and persistent infection [Text] / PV Pigarevsky, S. Maltsev, VG Seliverstova // West nickname RAMS. - 2005. - № 2. - S. 17 - 22.)
6. Nagornev VA Pathogenesis of atherosclerosis [E resource] / VA Nagornev / /: [mode access: <http://www.iemrams.spb.ru>]
7. Lebedynska MR Features of the proinflammatory cytokines, fatty acid, energy metabolism and cellular permeability in patients with coronary heart disease (stable angina) [text]: Author. dis. ... Candidate. honey. Science: 14.01.11 cardiology: protected 6/4/06: approved. [not known.] /. Lebedynska Maria Rادیyivna -, 2006 - 19 pages.

УДК 616.13-004.6-092:612.017.1

ПОЛІФОКАЛЬНІСТЬ УШКОДЖЕНЬ КОРОНАРНОГО РУСЛА ТА ДИСБАЛАНС РІВНІВ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ З КОРОНАРНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Перемот С.Д., Смілянська М.В., Волянський А.Ю., Кашпур Н.В., Мартинов А.В.,
Перемот Я.О.*

Метою дослідження було вивчення рівня основних прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на ІХС та визначення можливого впливу персистуючої герпесвірусної інфекції на поліфокальне ушкодження коронарних судин. Обстежено 57 хворих (середній вік $49,3 \pm 3,7$ роки) на ІХС з гемодинамічно значимим стенозом коронарних судин. Проведено вірусологічне обстеження, яке включало визначення АГ HSV₁, HSV₂, HHV₆, CMV, VZV та VEB імунофлуоресцентним методом та визначення в сироватці крові хворих рівнів цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНО α методом твердофазного імунферментного аналізу. Встановлено підвищення рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНО α серед хворих на ІХС, які мали гемодинамічно значущі стенози судин коронарного русла. Рівень ІЛ-6 серед хворих з 2 і більше гемодинамічно значимими ушкодженнями коронарних артерій, перевищував показник хворих з однією ушкодженою вінцевою артерією

в 1,67; ФНО α , ІЛ-8 – в 1,37 та ІЛ-1 β відповідно в 1,28 рази. У хворих з поліфокальним ушкодженням судин коронарного русла найпоширенішим було поєднання CMV, VEB та HHV₆. Так CMV виявлявся у понад 60 % хворих з ушкодженими 2 КА і майже в 76 % з 3 КА, VEB виявлявся у 72 % та 88 % хворих відповідно.

УДК 616.13-004.6-092:612.017.1

ПОЛІФОКАЛЬНІСТЬ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОРОНАРНОГО РУСЛА І ДИСБАЛАНС УРОВНЕЙ ЦИТОКІНІВ У БОЛЬНИХ С КОРОНАРНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Перемот С.Д., Смілянська М.В., Волянський А.Ю., Кашпур Н.В., Мартинов А.В.,
Перемот Я.О.*

Целью исследования было изучение уровня основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных ИБС, а также изучение возможного влияния персистирующей герпесвирусной инфекции на полифокальное повреждение коронарных сосудов. Обследовано 57 больных (средний возраст $49,3 \pm 3,7$ года) ИБС с гемодинамически значимыми стенозами коронарных сосудов. Проведено вирусологическое обследование, включающее определение АГ HSV₁, HSV₂, HHV₆, CMV, VZV и VEB иммунофлуоресцентным методом и уровней цитокинов ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНО α методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови. Установлено повышение уровней провоспалительных цитокинов ІЛ-1 β , ІЛ-6 и ФНО α среди больных ИБС, имевших гемодинамически значимые стенозы сосудов коронарного русла. Уровень ІЛ-6 среди больных с 2 и более значимыми повреждениями коронарных артерий, превышал показатель больных с одной поврежденной венечной артерией в 1,67; ФНО α , ІЛ-8 – в 1,37 и ІЛ-1 β соответственно в 1,28 раза. В группе больных с полифокальным повреждением сосудов коронарного русла наиболее распространенным было сочетание CMV, VEB и HHV₆. Так CMV выявлялся более чем у 60 % больных с повреждениями 2 КА и почти в 76 % с 3 КА, VEB выявлялся у 72 % и 88 % больных соответственно.

UDC 616.13-004.6-092:612.017.1

THE PLURAL LESION CORONARY AND CYTOKINES DISBALANCE IN PATIENTS WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Peremot S.D., Smelyanskaya M.V., Volyansky A.Y., Kashpur N.V., Martynov A.V., Peremot Y.A.*

The aim of the study was to examine the levels of the main pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease, and the study of the possible impact of persistent herpes virus infection plural lesion coronary arteries. A total of 57 patients (mean age $49,3 \pm 3,7$ years) IHD s hemodynamically significant stenoses of the coronary vessels. Conducted virological examination, including the definition of hypertension HSV₁, HSV₂, HHV₆, SMV, VZV and VEB immunofluorescent and cytokines IL-1 β , IL-6 IL-

8, TNF by ELISA in serum. Found increased levels of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and FNP α of IHD patients who had hemodynamically significant stenoses of coronary vessels. IL-6 level in patients with 2 or more significant coronary artery lesions exceeded the rate of patients with a damaged coronary artery in 1.67 TNF α , IL-8 - 1.37 IL-1 β and 1.28 times respectively. In patients with plural coronary vascular damage was the most common combination of CMV, VEB and HHV6. Since CMV was detected in more than 60% of patients with injuries of two spacecraft and nearly 76% from three spacecraft, VEB was detected in 72% and 88%, respectively.

Keywords: coronary heart atherosclerosis, cytokines, immunity