

О.М. Ломаковський

Національний науковий
центр «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
АМН України

Ключові слова: імунний
статус, коронарні артерії,
коронарографія.

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНОГО ТИПУ СТЕНОЗІВ ТА КІЬКОСТІ УРАЖЕНИХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНИХ СУДИН ЗАЛЕЖНО ВІД ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ

Резюме. З метою виявлення зв'язку між імунним станом та з кількісним і якісним атеросклеротичним ураженням коронарних судин у осіб із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) обстежено 174 пацієнти зі стабільною стенокардією II–IV функціонального класу. Показано, що активація моноцитів та зниження їх функціонального резерву, високий рівень прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 та -8, фактора некрозу пухлини- α можуть впливати на розвиток численних атеросклеротичних пошкоджень коронарного русла. У формуванні складних стенозів коронарних артерій бере участь імунне запалення, пригнічення гуморального специфічного імунітету. Появу більшої кількості простих стенозів коронарних артерій у хворих на стабільну стенокардію зумовлює давність захворювання на ІХС, наявність цукрового діабету, високий рівень імунного запалення, функціональна активність моноцитів та активація гуморальної ланки специфічного імунітету.

ВСТУП

За даними наукових досліджень імунне запалення відображає морфологічну складність атеросклеротичних бляшок і численність ураження коронарних судин у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) (Zairis M.N. et al., 2002; 2005). СРБ корелює з багаточисленними складними стенозами артерій серця (Goldstein J.A. et al., 2005). За іншими даним прозапальні цитокіни не корелюють з даними коронарографії та ступенем коронарного атеросклерозу (Kip K. E. et al., 2005; Sabatine M. S. et al., 2005). Не виявлено зв'язку між маркерами запалення та одно-, дво- чи трисудинним коронарним ураженням (Hoffmeister A. et al., 2001; Ezhov M. et al., 2005). Не виявлено зв'язку між рівнем імунного запалення та вираженістю стенозів артерій серця (Hung Ming-Jui et al., 2006).

Мета дослідження — виявлення зв'язку особливостей імунного стану з кількісним та якісним атеросклеротичним ураженням коронарних судин у осіб із хронічною ІХС.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділі атеросклерозу та хронічної ІХС обстежено 174 хворих на стабільну стенокардію II–IV функціонального класу. Середній вік пацієнтів — 57 (51–63) років. Давність клінічних проявів захворювання становила 4 (1–9) роки. Післяінфарктний кардіосклероз був наявний у 45% хворих. Серед факторів ризику виникнення атеросклерозу виявлено гіпертонічну хворобу у 76% пацієнтів, цукровий діабет — у 11%, надлишкову масу тіла — у 54%, тютюнопа-

ління — у 14%, гіперхолестеринемію — у 40%, гіпертригліцеридемію — у 35%.

Діагноз ІХС встановлювали за даними клінічних проявів захворювання, об'єктивних проявів перенесеного інфаркту міокарда за даними електрокардіограми (ЕКГ) та ехокардіограми (ехоКГ), результатами проб із дозованим фізичним навантаженням та даними коронарографії. У дослідження не включали осіб із гострими чи хронічними запальними захворюваннями, онкологічними та ревматичними захворюваннями, хронічною серцевою недостатністю IIБ–III стадії, нирковою та печінковою недостатністю, алергічними захворюваннями, хворобами крові.

Селективну багатопроекційну коронарографію проводили за методом М.Р. Judkins на ангиографічній установці «Angioscop-C» фірми «Siemens» (Німеччина) у відділенні інтервенційної кардіології та рентген-хірургії під керівництвом професора Ю.М. Соколова. При аналізі коронарограм враховували кількість уражених атеросклерозом коронарних судин, ступінь і локалізацію стенозів просвіту коронарних судин та розраховували сумарне ураження артерій серця (СУАС за Ю.С. Петросян, Д.Г. Йоселиани, 1976) та кількісне ураження коронарного русла за G.G. Gensini (1983). Морфологічний тип стенозу в ділянці атеросклеротичного ураження коронарних судин визначали за класифікацією J.A. Ambrose (1985). Неускладненими (простими) вважали концентричні та ексцентричні стенози I типу. Ускладненими (складними) вважали ексцентричні стенози II типу та стенози з численними звуженнями.

Матеріалом імунологічного дослідження була периферична кров, яку брали натще. У відділі імунології під керівництвом доктора біологічних наук Т.І. Гавриленко визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) рівень інтерлейкіну (ІЛ)-6, фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , ІЛ-4 з використанням тест-систем фірми «ProCep» (Санкт-Петербург, Росія), ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-8, γ -інтерферону (γ -ІНФ) — з використанням тест-систем фірм «Amersham» (США) та «Diacclone» (Франція) у плазмі крові та супернатантах мононуклеарних клітин (МНК) (спонтанних та індукованих фітогемаглютиніном (ФГА)), які отримували після 24 год інкубації при температурі 37 °С; рівень С-реактивного білка (СРБ), розчинних адгезивних молекул sICAM-1 та sVCAM-1 визначали в сироватці крові за допомогою імуноферментних тест-систем фірм «Diagnostic Automation» (Канада) та «Immunotech» (Франція).

Рівень аутоантител до модифікованих ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) визначали методом ІФА з використанням тест-систем «Biomedica Gruppe» (Австрія). Для кількісного визначення моноцитарного хемотактичного протеїну (MCP-1) та трансформуючого фактора росту (ТФР- β) у сироватці крові використовували відповідно ELISA-набір h-MCP-1 («Biosource Europe S.A.») і ELISA-набір TGF- β («DRG», США) для твердофазового ІФА.

Поглиняльну активність нейтрофільних гранулоцитів (Нф) та моноцитів (Мц) з частинками латексу (1,5 мкм) оцінювали за методом Т.І. Івчик. Функціонально-метаболичну активність Нф і Мц у тесті редукції нітросинього тетразоліа (НСТ-тест) з визначенням резервних можливостей клітин оцінювали за різницею індукованого пірогеналом (1,25 мкг/мл) (i-НСТ) НСТ-тесту та спонтанному (с-НСТ).

Кількість лімфоцитів (Лф) периферичної крові з антигенними детермінантами CD3⁺ (Т-лімфоцити), CD4⁺ (Т-хелпери), CD8⁺ (Т-супресори), CD16⁺ (природні кілери), CD19⁺ (В-лф) та вміст Лф з CD95⁺-рецепторами оцінювали з використанням моноклональних антител фірми «Biorprobe BW» (Нідерланди).

Кількість клітин з CD40-рецепторами визначали на проточному цитофлюориметрі фірми «Becton Dickenson» (США) з використанням моноклональних антител фірми «Caltag» (США). Інтенсивність проліферативної відповіді Лф на неспецифічний ФГА визначали в реакції бласттрансформації (РБТЛ). Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) встановлювали за методом Digeon. Для кількісного визначення антител до нормальних та пошкоджених компонентів судинної стінки та міокарда використовували методику Н.І. Кондрашової. Аутоімунну клітинну відповідь на тканини судинної стінки оцінювали за сенсibiliзацією Лф в реакції бластної трансформації до артеріальних судин.

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програм Microsoft Excel та STATISTICA 7.0. Вірогідність відмінностей розраховували за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні (для незалежних виборок).

Кореляційний аналіз проводили непараметричним методом з розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена (R). Дані наведено у вигляді медіани (Me) і 0,25; 0,75 перцентилей (для ненормального розподілу даних).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою визначення зв'язку особливостей імунного стану з кількісним ураженням коронарних судин у осіб із хронічною ІХС пацієнтів розподілили на групи з односудинним атеросклеротичним ураженням (1-ша група) і трисудинним ураженням (2-га група) за даними коронарографії. Пацієнти 1-ї та 2-ї групи хворих не розрізнялися за наявністю таких факторів ризику, як гіпертонічна хвороба — 68 та 70% (p=0,86), ожиріння — 63 та 41% (p=0,12), гіперхолестеринемія — 28 та 49% (p=0,085), гіпертригліцеридемія — 40 та 28% (p=0,30), але була статистична відмінність за наявністю цукрового діабету — 0 та 16% (p=0,05) (R=0,18; p=0,07). Хворі 1-ї та 2-ї групи не відрізнялися за віком — 57 (45–65) та 57 (52–63) років (p=0,17), давністю клінічних проявів ІХС — 2 (1–9) та 5 (1–15) років (p=0,13), толерантністю до фізичного навантаження — 110 (105–111) та 107 (101–112) Вт (p=0,48), подвійним добутком на порозі навантаження — 127(111–133) та 122(115–150) ум. од. (p=0,73), загальною фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ) — 59 (56–60) та 56 (54–63)% (p=0,48). Однак післяінфарктний кардіосклероз у 2-й групі хворих виявляли значно частіше — 50 та 16% (p=0,006) (R=0,22; p=0,02). Учасники обох груп не відрізнялися за наявністю супутніх захворювань — 36 та 26% (p=0,37) та за особливостями лікування — 6 (4–11) та 7 (5–10) балів (p=0,34). Таким чином, пацієнти з трисудинним ураженням за клінічними показниками відрізнялися від пацієнтів з односудинним ураженням достовірно частішою наявністю післяінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету (табл. 1).

Таблиця 1

Функціональна активність фагоцитів у осіб із хронічною ІХС з односудинним і трисудинним коронарним ураженням (% відхилення від контролю)

| Група | сНСТ | ФР | ПФ | CD95 | сНСТ | ФР | ПФ | MCP-1 | CD16 ⁺ |
|----------------------|-------|------|----|------|-------|-------|----|-------|-------------------|
| | Нф | Нф | Нф | Нф | Мц | Мц | Мц | | |
| Односудинне ураження | +104* | -77* | -8 | -48* | +4 | -37 | +6 | +126* | -17 |
| Трисудинне ураження | +115* | -80* | -8 | -51* | +33** | -67** | -3 | +114* | -29 |

*У табл. 1–7: різниця достовірна між групами (p<0,05); *різниця достовірна з контролем (p<0,05). У табл. 1,2, 5–7: с – спонтанний.

Результати оцінки фагоцитарної та кілерної активності фагоцитів у зазначених групах свідчили про відсутність різниці в кількості натуральних кілерів — 11,6 (8,0–13,7) та 9,9 (8,2–14,2)% (p=0,86), Мц крові — 3,6 (0,1–9,0) та 5,9 (4,9–6,3)% (p=0,70), у відсотку фагоцитозу Мц — 35 (8–40) та 32 (25–32)% (p=0,25) та відсотку фагоцитозу Нф — 45 (42–51) та 45 (37–55)% (p=0,96). Кисневозалежна метаболічна активність Мц за спонтанним НСТ-тестом була суттєво більшою в групі з трисудинним ураженням — 12,5 (9,0–15,0) та 16,0 (11,0–20,0)% (p=0,01) (R=0,22; p=0,02). Функціональний резерв Мц у групі з трисудинним ураженням порівняно з односудин-

ним ураженням був низьким — 21 (5–50) та 40 (25–66)% ($p=0,05$) ($R=-0,16$; $p=0,11$). Не виявлено різниці між групами за спонтанним НСТ-тестом ($p=0,73$) та функціональним резервом ($p=0,98$) Нф. Кількість Нф з негативною активацією (CD95) також не відрізнялася між групами — 11,4 (10,2–12,3) та 10,7 (9,9–10,8)% ($p=0,30$).

Таким чином, виявлена більша метаболічна активність Мц та зниження їх функціонального резерву у хворих із трисудинним порівняно з односудинним атеросклеротичним коронарним ураженням.

Цитокиновий профіль у хворих із різною кількісною вираженістю коронарного атеросклерозу відрізнявся один від одного (табл. 2). У хворих з однією трисудинним ураженням рівень ФНП- α сироватки крові становив 13 (11–38) та 39 (26–69) пг/мл ($p=0,078$), спонтанний рівень ФНП- α в мононуклеарах крові — 75 (49–283) та 715 (122–102) пг/мл ($p=0,004$) ($R=0,38$; $p=0,003$), рівень ІЛ-6 сироватки крові — 7,0 (5,0–18,6) та 7,5 (4,5–20,0) пг/мл ($p=1,0$), спонтанний рівень ІЛ-6 в мононуклеарах крові — 1370 (600–305) та 3551 (1300–4520) пг/мл ($p=0,005$) ($R=0,21$; $p=0,09$), у 1-й та 2-й групі рівень ІЛ-8 сироватки крові становив 12,0 (11,0–13,5) та 12,3 (10,0–13,2) пг/мл ($p=0,81$), спонтанний рівень ІЛ-8 в мононуклеарах — 1890 (1060–2500) та 1615 (560–3000) пг/мл ($p=0,77$).

Таблиця 2

Цитокиновий профіль у пацієнтів із хронічною ІХС з односудинним та трисудинним ураженням коронарних судин (% відхилення від контролю)

| Група | сФНП- α | ФНП- α сироватки крові | сІЛ-8 | ІЛ-8 сироватки крові | сІЛ-6 | ІЛ-6 сироватки крові |
|----------------------|----------------|-------------------------------|-------|----------------------|--------|----------------------|
| Односудинне ураження | +34 | -68* | +114* | +40 | +47 | -7 |
| Трисудинне ураження | +1176** | -5 | +83* | +43 | +280** | 0 |

Таким чином, достовірно вищий рівень прозапальних цитокинів у хворих з багатосудинним ураженням, на відміну від односудинного, свідчить про їх вірогідну роль у розвитку численних атеросклеротичних пошкоджень коронарного русла.

Можна зробити висновок, що активація клітинних та гуморальних факторів природного імунітету у вигляді більшої метаболічної активності Мц та зниження їх функціонального резерву, достовірно вищого рівня прозапальних цитокинів ІЛ-6 та -8, ФНП- α у хворих з багатосудинним ураженням, на відміну від односудинного, свідчить про їх вірогідну роль у розвитку численних атеросклеротичних пошкоджень коронарного русла.

Активність гуморальної ланки специфічного імунітету, за нашими даними, не має чіткого впливу на кількісну вираженість коронарного атеросклерозу (на кількість уражених коронарних судин).

Відсутність різниці в активності клітинного імунітету між двома групами хворих свідчить про слабку роль клітинної ланки специфічного імунітету у фор-

муванні багатосудинного атеросклеротичного ураження коронарних артерій.

Для того щоб прояснити роль імунних реакцій у формуванні ступеня обструкції просвіту коронарних судин у пацієнтів із ІХС, учасників розподілили на підгрупи з різним ступенем стенозів, але з однаковим кількісним ураженням судин. До першої підгрупи увійшли 26 пацієнтів з трисудинним ураженням та стенозами просвіту <50%, до другої — 25 пацієнтів з трисудинним ураженням, але стенозами просвіту >75%. Встановлено, що гуморальна та клітинна ланки як неспецифічного природженого імунітету, так і специфічного (адаптивного) імунітету суттєво не впливають на вираженість коронарного стенозу у хворих на стабільну стенокардію.

Для того щоб виявити можливий зв'язок між станом імунної системи та якісною характеристикою стенозів хворих розподілили на дві підгрупи. До першої підгрупи увійшли пацієнти зі стабільною стенокардією з ураженням трьох коронарних судин та простими стенозами за J.A. Ambrose (1985) ($n=40$), до другої — пацієнти з трисудинним ураженням коронарних артерій та складними стенозами ($n=20$). За клінічною характеристикою, факторами ризику та кількісною оцінкою ураження коронарного русла пацієнти двох підгруп не розрізнялися.

Визначення цитокинового профілю (табл. 3) показало, що в групі зі складними стенозами виявляється вищий рівень прозапального ФНП- α плазми крові — 53 (38–90) та 29 (11–43) пг/мл ($p=0,024$) ($R=0,47$; $p=0,02$), прозапального ІЛ-8 плазми крові — 12,5 (12,3–14,0) та 11,0 (8,5–12,5) пг/мл ($p=0,05$) ($R=0,45$; $p=0,05$), тенденція до збільшення синтезу ІЛ-8 в мононуклеарах — 2580 (1610–3570) та 1960 (640–2646) пг/мл ($p=0,14$), тенденція до збільшення протизапального ТФР- β — 6,0 (3,9–6,1) та 3,2 (2,8–4,3) ($p=0,10$).

Таблиця 3

Цитокиновий профіль у пацієнтів із хронічною ІХС з простими та складними стенозами за ангіографічною класифікацією J.A. Ambrose (% відхилення від контролю)

| Група | ФНП- α | ІЛ-6 | ІЛ-8 | ТФР- β | СРБ |
|-----------------|---------------|-------|-------|--------------|---------|
| Прості стенози | -12 | +263* | +28 | +169* | +160* |
| Складні стенози | +61** | +171* | +45** | +292* | +1287** |

Не було різниці між групами в рівнях прозапального ІЛ-6 крові ($p=0,86$). Визначення показників гуморальної ланки неспецифічної резистентності показало вищий вміст у крові СРБ у групі зі складними стенозами — 20,8 (8,6–21,6) та 5,4 (2,7–12,4) мг/л ($p=0,022$) ($R=0,44$; $p=0,016$). Не виявлено різниці між групами за рівнем у плазмі крові ЦІК ($p=0,59$). Таким чином, складні стенози коронарних артерій за якісною характеристикою J.A. Ambrose поєднуються з більшою вираженістю імунного запалення, що може свідчити про їх зв'язок.

Показники гуморальної ланки специфічного імунітету (табл. 4) свідчили про меншу кількість В-Лф у групі зі складними стенозами — 7,5 (5,7–9,6) та 10,5 (9,1–11,7)% ($p=0,02$) ($R=-0,36$; $p=0,014$), але не було різниці між групами за маркером активації В-Лф CD40 ($p=0,69$), за рівнем специфічних антитіл до здорового ($p=0,44$) та пошкодженого міо-

карда (p=0,44), до аорти здорової (p=0,70) та склерозованої (p=0,25).

Таблиця 4

Гуморальна ланка специфічного імунітету у пацієнтів із хронічною ІХС з простими та складними стенозами за ангиографічною класифікацією J.A. Ambrose (% відхилення від контролю)

| Показник | В-Лц | CD40 | ІЛ-10 | ІЛ-4 | Ат до аорти |
|-----------------|-------|------|-------|------|-------------|
| Прості стенози | -16 | -1 | +186* | +73* | -50 |
| Складні стенози | -40** | +42 | +174* | +14 | +50 |

Не було різниці між групами за рівнем цитокінів, які регулюють гуморальну відповідь — ІЛ-4 плазми крові (p=0,95), ІЛ-10 плазми крові (p=0,40), ІЛ-10 у мононуклеарах (p=0,80). Таким чином, складні стенози у пацієнтів із хронічною ІХС поєднуються із низьким рівнем у крові В-лф.

Можна зробити висновок, що у формуванні складних стенозів КА за якісною ангиографічною характеристикою J.A. Ambrose бере участь імунне запалення, пригнічення гуморального специфічного імунітету з тенденцією до активації клітинного специфічного імунітету.

Для вирішення питання, чи залежить кількість простих стенозів від стану імунної системи, хворі зі стабільною стенокардією були розподілені на групу з односудинним коронарним ураженням та одним простим стенозом за якісною ангиографічною характеристикою J.A. Ambrose (n=33) та групу з трисудинним коронарним ураженням із ≥3 простими стенозами (n=39). У хворих з трисудинним коронарним ураженням із ≥3 простими стенозами порівняно з хворими з односудинним коронарним ураженням та одним простим стенозом виявлено більшу давність клінічних проявів ІХС — 5 (1–15) та 1 (1–5) років (p=0,01) (R=0,19; p=0,19), старший вік пацієнтів — 58 (53–63) та 53 (46–58) років (p=0,007) (R=0,26; p=0,048), більшу наявність післяінфарктного кардіосклерозу — 63 та 17% (p=0,001) (R=0,46; p=0,0003). Хворі обох груп не відрізнялися за частотою появи перших клінічних проявів ІХС до 45 років (p=0,19), наявністю клінічних проявів вазоспатичного компонента (p=0,72), наявністю хронічної серцевої недостатності (p=0,28), фракцією викиду лівого шлуночка (p=0,66), толерантністю до фізичного навантаження (p=0,73), подвійним добутком на висоті навантаження (p=0,68). З факторів серцево-судинного ризику у хворих з трисудинним коронарним ураженням із ≥3 простими стенозами частіше виявляли цукровий діабет — 0 та 19% (p=0,04) (R=0,28; p=0,038). Не було різниці між групами за частотою наявності артеріальної гіпертензії (p=0,31), ожиріння (p=0,59), тютюнопаління (p=0,39), гіперхолестеринемії (p=0,19), гіпертригліцеридемії (p=0,14). Не було різниці між групами за наявністю супутньої патології (p=0,44) та особливостям лікування (p=0,36). Таким чином, появи більшій кількості простих стенозів сприяє давність захворювання на ІХС, наявність цукрового діабету. Кількість простих стенозів пов'язана з частотою перенесеного інфаркту міокарда.

Зрозуміло, що групи відрізнялися за кількістю уражених коронарних судин — 3 (3–3) та 1 (1–1) (p=0,001), СУАС по Ю.С. Петросян, Д.Г. Йоселиани (1976) — 155 (124–177) та 35 (16–50) балів (p=0,0001), за кількісним ураженням коронарного русла за G.G. Gensini (1980) — 78 (54–98) та 12 (6–33) балів (p=0,0001).

Зіставлення цитокінового профілю у двох групах (табл. 5) свідчить про більшу продукцію в групі з кіль-

кома простими стенозами спонтанного прозапально-го цитокіну ФНП-α в мононуклеарах — 807 (145–2060) та 78 (50–280) пг/мл (p=0,02) (R=0,38; p=0,017) та спонтанного прозапального цитокіну ІЛ-6 — 3462 (1950–4630) та 1385 (665–2683) пг/мл (p=0,05) (R=0,28; p=0,08).

Таблиця 5

Цитокіновий профіль у хворих на хронічну ІХС з одним простим стенозом та кількома простими стенозами за ангиографічною класифікацією J.A. Ambrose (% відхилення від контролю)

| Група | ФНП-α крові | сФНП-α | ІЛ-6 крові | сІЛ-6 | ІЛ-8 крові | сІЛ-8 | ТФР-β | СРБ |
|-------------------------|-------------|---------|------------|--------|------------|-------|-------|-------|
| Один простий стеноз | -62 | +39 | -7 | +48 | +45 | +96* | +192* | +160* |
| Кілька простих стенозів | -3 | +1341** | +69 | +270** | +33 | +117* | +169* | +260* |

Не було різниці між групами за рівнем спонтанного прозапального ІЛ-8 (p=0,72) та протизапального ТФР-β (p=0,74). Таким чином, активне імунне запалення супроводжується більшою кількістю простих коронарних стенозів.

Аналіз фагоцитарної та кілерної активності фагоцитів показав (табл. 6) більшу спонтанну активність кисеньзалежного метаболізму Мц за НСТ-тестом у групі з кількома простими стенозами — 16 (10–20) та 13 (10–15)% (p=0,036) (R=0,24; p=0,05) та менший функціональний резерв Мц — 26(9–50) та 40 (25–66)% (p=0,05) (R=-0,25; p=0,05).

Таблиця 6

Функціональна активність фагоцитів у пацієнтів із хронічною ІХС з одним простим стенозом та кількома простими стенозами за ангиографічною класифікацією J.A. Ambrose (% відхилення від контролю)

| Група | сНСТ Нф | ФР Нф | CD95 Нф | сНСТ Мц | ФР Мц | МСР-1 | CD16+ |
|-------------------------|---------|-------|---------|---------|-------|-------|-------|
| Один простий стеноз | +96* | -70* | +14 | +8 | -36 | +126* | -14 |
| Кілька простих стенозів | +123* | -81* | +136 | +33** | -59** | +88* | -29 |

Не було різниці між двома групами за кількістю Мц в крові (p=1,0), фагоцитарним числом (p=0,41) та відсотком фагоцитозу Мц (p=0,56), кількістю Нф крові (p=0,35), фагоцитарним числом (p=0,34) та відсотком фагоцитозу Нф (p=0,26), метаболізмом Нф спонтанним НСТ-тестом (p=0,33) та функціональним резервом Нф (p=0,54), кількістю Нф з негативною активацією (CD95) (p=0,16). Кількість натуральних кілерів (CD16) також була однаковою між групами (p=0,37). Таким чином, аналіз природних факторів імунного захисту свідчить про участь активації моноцитів у формуванні кількості простих стенозів коронарних артерій.

Визначення показників гуморального специфічного імунітету (табл. 7) свідчить про суттєво більшу продукцію в мононуклеарах групи з кількома простими стенозами цитокінів, що активують гуморальну імунну відповідь: ІЛ-10 — 672 (150–1180) та 57 (12–214) пг/мл (p=0,05) (R=0,45; p=0,049), ІЛ-4 плазми крові — 32 (15–78) та 6 (2–21) пг/мл (p=0,05) (R=0,43; p=0,08).

Таблиця 7

Гуморальна ланка специфічного імунітету у пацієнтів із хронічною ІХС з одним простим стенозом та кількома простими стенозами за ангіографічною класифікацією J.A. Ambrose (% відхилення від контролю)

| Група | В-Лф | CD 40 | Ат оЛПНЦ | Ат пошк. міокарда | Ат склер. аорти | ІЛ-4 крові | сІЛ-10 |
|-------------------------|------|-------|----------|-------------------|-----------------|------------|--------|
| Один простий стеноз | +10 | +31 | -6 | -50 | -100 | -67 | -76 |
| Кілька простих стенозів | +10 | +17 | +52 | 0 | 0 | +68 | +417** |

Не виявлено між групами відмінностей за кількістю В-Лф (CD19) ($p=0,73$), за рівнями CD40 як фактора активації В-Лф ($p=0,40$), за рівнями специфічних антитіл до пошкодженого міокарда ($p=0,25$), до аорти склерозованої ($p=0,25$). Таким чином, більша кількість простих стенозів супроводжується активацією гуморальної ланки специфічного імунітету.

Можна зробити висновок, що появу більшої кількості простих стенозів коронарних артерій у осіб із стабільною стенокардією зумовлює давність захворювання на ІХС, наявність цукрового діабету, високий рівень імунного запалення, функціональна активність Мц і активація гуморальної ланки специфічного імунітету. Частота перенесеного інфаркту міокарда пов'язана з кількістю простих стенозів.

Результати проведеного нами аналізу свідчать, що кількість складних стенозів за коронарографічною характеристикою J.A. Ambrose суттєво не впливає на перебіг та клінічну характеристику пацієнтів із стабільною ІХС. Фактори ризику, рівень фагоцитарної та кілерної активності, стан гуморального та клітинного специфічного імунітету не мають достеменного значення у формуванні кількості складних стенозів КА.

ВИСНОВКИ

Зіставлення клітинних та гуморальних факторів природного (неспецифічного) та специфічного (адаптивного) імунітету з атеросклеротичним ураженням коронарних судин у хворих на стабільні форми ІХС свідчить про прямий зв'язок імунного запалення (прозапальні цитокини ІЛ-6, ФНП- α) та функціональної активності Мц (сНСТ-тест, функціональний резерв Мц) з кількістю уражених коронарних судин. Вираженість стенозу просвіту коронарної судини в ділянці атеросклеротичного ураження не пов'язана зі станом імунної системи. Формування складного стенозу за якісною ангіографічною характеристикою стенозів J.A. Ambrose прямо пов'язане з рівнем імунного запалення (ФНП- α , ІЛ-8, СРБ), пригніченням специфічної гуморальної імунної відповіді (кількість В-Лф). Кількість простих стенозів, на відміну від кількості складних стенозів, прямо пов'язана з рівнем імунного запалення, функціональною активністю Мц, активацією гуморальної ланки специфічного імунітету (ФНП- α , ІЛ-6, сНСТ-тест, функціональний резерв Мц, ІЛ-10, ІЛ-4).

ЛІТЕРАТУРА

Ezhov M., Sumarokov A.B., Kambegova A. (2005) C-reactive protein in stable coronary heart disease patients. EAS congress – 75th, 23–26 apr., p. 73.

Hoffmeister A., Rothenbacher D., Bätzner U. (2001) Role of novel markers of inflammation in patients with stable coronary heart disease. Am. J. Card., 87 (3): 262–266.

Hung Ming-Jui, Cherng Wen-Jin, Cheng Chi-Wen (2006) Comparison of Serum Levels of Inflammatory Markers in Patients With Coronary Vasospasm Without Significant Fixed Coronary Artery Disease Versus Patients With Stable Angina Pectoris and Acute Coronary Syndromes With Significant Fixed Coronary Artery Disease. Am. J. Card., 97 (10): 1429–1434.

Goldstein J.A., Chandra H.R., O'Neill W.W. (2005) Relation of Number of Complex Coronary Lesions to Serum C-Reactive Protein Levels and Major Adverse Cardiovascular Events at One Year. Amer. J. Card., 96 (1): 56–60.

Kip K.E., Marroquin O.C., Shaw L.J. (2005) Global inflammation predicts cardiovascular risk in women: A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Amer. Heart J., 150 (5): 900–906.

Sabatine M.S., Braunwald E. (2005) Another look at the age-old question: Which came first, the elevated C-reactive protein or the atherothrombosis? J. Am. Coll. Card., 45(2): 244–245.

Zairis M.N. (2002) C-reactive protein and multiple complex coronary artery plaques in patients with primary unstable angina. Atherosclerosis, 164(2): 355–359.

Zairis M.N., Lyras A.G., Bibis G.P. (2005) Association of inflammatory biomarkers and cardiac troponin I with multifocal activation of coronary artery tree in the setting of non-ST-elevation acute myocardial infarction. Atherosclerosis, 182 (1): 161–167.

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА СТЕНОЗОВ И КОЛИЧЕСТВА ПОРАЖЕННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

А.Н. Ломаковский

Резюме. С целью выявления связи между иммунным состоянием и количественным и качественным атеросклеротическим поражением коронарных сосудов у лиц с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) обследовано 174 пациента со стабильной стенокардией II–IV функционального класса. Показано, что активация моноцитов и снижение их функционального резерва, высокий уровень провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и -8, фактора некроза опухоли- α могут влиять на развитие множественных атеросклеротических повреждений коронарного русла. В формировании сложных стенозов коронарных артерий принимает участие иммунное воспаление, угнетение гуморального специфического иммунитета. Появлению большего количества простых стенозов коронарных артерий у больных стабильной стенокардией обуславливает давность заболевания ИБС, наличие сахарного диабета, высокий уровень иммунного воспаления, функциональная активность моноцитов и активация гуморального звена специфического иммунитета.

Ключевые слова: иммунный статус, коронарные артерии, коронарография.

THE CHARACTERISTIC OF MORPHOLOGICAL TYPE AND QUANTITY OF AFFECTED BY ATHEROSCLEROSIS CORONARY ARTERIES STENOSES DEPENDS ON THE IMMUNE STATUS OF THE PATIENTS WITH THE STABLE STENOCARDIA

A.N. Lomakovsky

Summary. For the purpose of communication revealing between an immune condition both to quantitative and qualitative atherosclerotic lesions of coronary vessels in patients with chronic ischemic heart disease 174 patients with stable stenocardia of II-IV functional class were examined. It is shown, that activation of monocytes and depression of their functional reserve, high level of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8, TNF α can influence on the development of coronary bed plural

atherosclerotic damages. The immune inflammation, humoral specific immunity depression takes part in coronary arteries difficult stenoses formation. Occurrence of larger quantity of coronary arteries simple stenoses in patients with stable stenocardia is assisted by ischemic heart disease duration, diabetes mellitus presence, high level of immune inflammation, monocytes functional activity and activation of specific immunity humoral link.

Keywords: the immune status, coronary arteries, a coronarography.

Адреса для листування:

Ломаковський Олександр Миколайович
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України
Відділення хронічної ішемічної хвороби серця

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и инфекция *Helicobacter pylori* — что должен знать ревматолог?

Kiltz U., Zochling J., Schmidt W.E.,

Braun J. (2008) Use of NSAIDs and infection with *Helicobacter pylori* — what does the rheumatologist need to know? *Rheumatology*, 47(9): 1342–1347.

НПВП-індуцировані гастропатії являються частим і потенціально серйозним ускладненням у пацієнтів з ревматическими захворюваннями. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) також розглядається як основний фактор ризику розвитку язвенної хвороби. Тем не менше, роль *H. pylori* в патогенезі НПВП-індуциованих гастропатій залишається спірною, і до сих пор не досягнуто консенсусу по веденню пацієнтів з язвенними ураженнями в результаті застосування НПВП і наявності супутньої інфекції *H. pylori*.

Нами проведено систематичний огляд літератури з метою пошуку рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, порівнюють ефективність ерадикаційної терапії у пацієнтів, що отримують НПВП з метою профілактики язвенного ураження.

Виявлено 7 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень і 1 метааналіз. З них 3 проводили серед пацієнтів, не застосовували раніше НПВП. Згідно отриманих даних у пацієнтів, раніше не застосовували НПВП, має сенс попереднє тестування на наявність інфікування *H. pylori* з наступним проведенням ерадикації до моменту призначення НПВП. Для порівняння тільки проведення ерадикації *H. pylori* у пацієнтів, довго приймають НПВП і недавнім язвенним ураженням, не захищає їх від розвитку гастроінтестинальних побічних явищ в майбутньому. А для запобігання рецидивування шлунково-кишкового кровотечення необхідно проведення довготривалої кислотопонижальної терапії.

Таким чином, можна зробити висновок, що зниження ризику розвитку язви після проведення ерадикації *H. pylori* більш виражено у пацієнтів, яким тільки призначена терапія НПВП, порівняно з пацієнтами, довго приймають лікарські засоби

середства даної групи. Отже, ведення пацієнтів, інфікованих *H. pylori*, і профілактика гастроінтестинальних ускладнень НПВП повинні мати строго індивідуальний підхід.

Ревматоїдний артрит і бактеріальні інфекції

Н.Л. Прокоп'єва, Н.Н. Везикова,
І.М. Марусенко, В.А. Рябков

Цель. Изучить особенности течения бактериальных инфекций у больных ревматоидным артритом (РА), оценить динамику лабораторных показателей в процессе санации очага инфекции.

Материал и методы. Обследовано 46 пациентов с достоверным РА в период диагностики коморбидной инфекции (КИ) и после санации очага инфекции. Выполняли бактериологическое исследование с определением чувствительности флоры к антибиотикам диско-диффузионным методом, а также гемограмму, определяли уровни фибриногена в сыворотке крови, ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), С-реактивного белка. У части больных оценено количество интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и неоптерина в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Типичные клинические проявления КИ выявлены у 28 (60,9%) пациентов, лихорадку — у 13 (28,3%) человек, лейкоцитоз и омоложение лейкоцитарной формулы — у 12 (26,0%) и 15 (32,6%) больных соответственно.

При санации инфекционного очага без коррекции базисной противовоспалительной терапии выявлено достоверное снижение ряда лабораторных показателей ($p < 0,05$): тромбоцитов, уровней фибриногена, ЦИК и неоптерина.

Вывод. КИ, протекая нередко бессимптомно, чаще всего у пациентов с высокой активностью РА, могут вызывать нарушения, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции, атеротромбоза и негативно влиять на продолжительность жизни таких больных, в связи с чем пациентам с РА особенно показаны своевременное выявление и адекватная санация очагов инфекции.