

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ*

Ковалёва Ю. А.

*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков
lms1991_03@ukr.net*

Известно, что в развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) сопровождается нарушением функции эндотелия. При ожирении в таких нарушениях свой вклад вносят цитокины, активируя процессы адгезии форменных элементов крови и приводя к повышению сосудистоконстриктивных реакций. О роли воспаления в этих процессах свидетельствует повышение иммунокомпетентных клеток, факторов роста, хемоадгезивных молекул, медиаторов воспаления и особенно противовоспалительных цитокинов [1].

Цитокины представляют собой сигнальные полипептидные молекулы иммунной системы, которые синтезируются клетками только при наличии стороннего агента в организме, что способствует развитию иммунной реакции, которая сохраняет постоянство внутренней среды организма от влияния всего генетически чужеродного [2].

Так как ожирение значительно ухудшает прогноз, способствует прогрессированию сосудистых изменений, ускоряет развитие

атеросклероза, то определение влияния ожирения на значительную часть звена патогенеза воспаления имеет большое значение.

Воспалительные нарушения при атеросклерозе с ожирением можно рассматривать как фактор, во многом определяющий возникновение причин ухудшения, течения заболевания, развитие и прогрессирование стабильной стенокардии. Механизмы воспалительных воздействий могут иметь как иммунологическую, так и гемодинамическую, интоксикационную и генетическую основу [3, 4].

Механизмы повреждающего действия иммунологических нарушений представляют собой гиперкоагуляцию вследствие нарушения регуляторной функции прокоагулянтов, активацию β -липидоцитов и комплекса с образованием иммунных комплексов, а также синтез провоспалительных цитокинов. Оценка этих изменений может служить показателем тяжести атеросклероза и дифференциально-диагностическим критерием прогрессирования заболевания, так

*Работа выполнена в рамках научной тематики кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии, Харьковского национального медицинского университета «Профiбротичнi, iмунозапальнi фактори i анемiчний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронiчну серцеву недостатнiсть при iшемiчнiй хворобi серця i цукровий дiабет 2 типу в рамках кардiоренального континуума», № госрегистрации 0111U003389.

Учреждением, финансирующим исследование, является Министерство Здравоохранения Украины.

Автор гарантирует ответственность за объективность представленной информации.

Автор гарантирует отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 11.02.2016.

же как и определение интенсивности реакции организма, участия неспецифических индикаторов и промоуторов воспаления [5].

Взаимосвязь между ожирением и атеросклерозом рассматривается как причинно-следственные отношения, из-за потенциально двусторонних взаимоотношений между стабильной стенокардией и ожирением [6], а клиническая ценность таких маркеров, как С-реактивный протеин (С-РП), цитоки-

ны (интерлейкин — ИЛ-1 β) и сочетание их с адгезивными свойствами являются принципиально важными [2].

Цель исследования заключалась в сравнительной характеристике концентраций маркеров воспаления (С-РП, ИЛ-1 β , ИЛ-4) у больных стабильной стенокардией с ожирением для определения возможных механизмов прогрессирования воспаления у таких больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 47 больных стабильной стенокардией, которые были разделены на 2 группы. Первую (основную группу), составили 24 пациента со стабильной стенокардией II и III функционального класса и ожирением 1 ст. Вторую группу (сравнения) составили 23 пациента, у которых диагностировалась стабильная стенокардия II и III функционального класса без ожирения. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести клинического состояния, сопутствующей патологии. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения больных в исследование были наличие у них клинических признаков стабильной стенокардии, подтвержденных данными дополнительных методов обследования. Клинический диагноз устанавливали на основании жалоб больного, анамнеза заболевания, данных объективного обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Из исследования были исключены пациенты с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунными заболеваниями и хроническими заболеваниями в стадии обострения: ревматологическими заболеваниями, больные АГ с уровнем ФВ < 50 %, анемией, почечной недостаточностью, эпизодами острой сердечной недостаточности, острым коронарным синдромом в течение предыдущих 3 мес., нарушениями ритма и проводимости, хроническими обструктивными забо-

леваниями легких, окклюзионными заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Исследование сывороточных концентраций цитокинов проводили иммуноферментным методом с использованием специальных наборов для определения содержания ИЛ-1 β , ИЛ-4 (ООО «Укрмедсервис», Украина) и для С-РП набором реагентов фирмы «DRG International Inc.» (USA) по предоставленной инструкции.

Массу тела оценивали по индексу массы тела (ИМТ), рекомендованного ВОЗ. Оптимальным считался ИМТ в пределах 18,5–24,9 ед., критерием избыточной массы был ИМТ 25–29,9 ед. и ожирение — более 30,0 ед. Кроме массы тела и роста во внимание принимались соотношение объема талии к объему бедер, устанавливали тип распределения жировой клетчатки: центральный тип считался у женщин при ОТ/ОБ — 0,85; у мужчин ОТ/ОБ — 1,0 [6].

Работа проведена в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 18.03.1986), положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, директивы Совета Европейского экономического общества по защите позвоночных животных (Страсбург, 24.11.1986), Устава Украинской ассоциации по биоэтике и норм GCP (1992 г.), в соответствии с требованиями и нормами ИПН GCP (2002 г.), типовых положений по вопросам этики МЗ Украины № 66 от 13.02.2006. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и были полностью осведомлены о методах и объеме планируемых обследований.

Поскольку распределение количественных величин во всех сравниваемых группах было приближено к нормальной, нами применены параметрические методы статистики. Критической величиной уровня значимости p выбрана 0,05. Во время выборочного анализа качественные и количественные показатели оценивали с помощью абсолютных и относительных (в процентах) частот, центральную закономерность и вариабельность количественных показате-

лей вычисляли приведением среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (m), результаты представляли в виде выражения: $M \pm m$. Статистическую гипотезу об отсутствии различий между двумя сравнимыми группами проверяли с использованием соответствующего варианта критерия Стьюдента (для зависимых или независимых выборок). Математические расчеты проводились в Statsoft Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение содержания маркеров воспаления выявило следующее. Уровень С-РП был повышен в 93,6% больных со стабильной стенокардией, наличием ожирения и колебался от 4,82 до 8,59 мг/л. Анализ концентрации провоспалительных маркеров и С-РП в зависимости от наличия стабильной стенокардии и ожирения показал следующее (табл.).

В основной группе у больных стабильной стенокардией с ожирением отмечено, что показатели содержания С-РП находились в пределах 6,62–8,59 мг/л, при среднем значении $7,61 \pm 0,93$ мг/л. В группе сравнения, что были без ожирения, диапазон содержания С-РП в крови находился в пределах 4,83–6,52 мг/л при среднем значении $5,67 \pm 0,85$ мг/л. Сопоставление полученных изменений С-РП у больных обеих групп с контролем показало достоверное ($p < 0,01$) повышение содержания С-РП. Следует отметить, что у больных основной группы это повышение было более значительным и имело достоверные различия от такового в группе сравнения ($p < 0,05$).

Аналогичные изменения выявлены при изучении содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β . Особенно высокий уровень ИЛ-1 β был установлен у больных I-й основной группы со стабильной стенокардией и ожирением. У этих больных содержание ИЛ-1 β колебалось в пределах от 66,10 до 77,64 пг/мл, что составило в среднем $71,33 \pm 3,30$ пг/мл, и превышало показатели в контрольной группе ($p < 0,01$), и группе сравнения. Показатели у больных II-й группы сравнения со стабильной стенокардией без ожирения характеризовались увеличением средних значений ИЛ-1 β до $70,25 \pm 9,85$ пг/мл, что существенно превышало показатели контрольной группы ($p < 0,01$).

Анализируя уровень противовоспалительного ИЛ-4 у больных I-й группы со стабильной стенокардией и ожирением наблюдалось его снижение. У лиц обеих групп — в основной группе он колебался в пределах 4,73–7,98 пг/мл, со средним значением $6,42 \pm 1,34$ пг/мл. У II-й группы сравнения в пределах от 5,08 пг/мл до 15,22 пг/мл со

Т а б л и ц а
Содержание цитокинов и С-РП в группах обследуемых, ($M \pm m$)

Группы обследуемых	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	С-РП, мг/л
Основная ($n = 24$)	$71,33 \pm 3,30^*$	$6,42 \pm 1,34^* \#$	$7,61 \pm 0,93^* \#$
Сравнения ($n = 23$)	$70,25 \pm 9,85^*$	$9,38 \pm 1,54$	$5,67 \pm 0,85^*$
Контрольная ($n = 20$)	$37,17 \pm 7,21$	$17,42 \pm 2,78$	$2,73 \pm 0,41$

П р и м е ч а н и е. * — $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой; # — $p < 0,01$ в сравнении с группами больных.

средними значением $9,38 \pm 1,54$ пг/мл, что достоверно меньше контроля ($p < 0,01$). Сопоставление исследуемого показателя между группами больных показало низкую концентрацию этого цитокина в основной группе ($p < 0,05$).

Для стабильной стенокардии с ожирением характерно более выраженное повышение уровня С-РП и ИЛ-1 β и снижение противовоспалительного интерлейкина-4. Это свидетельствует о существенной активации процессов воспаления, что подтверждается повышением уровня циркулирующих маркеров воспаления провоспалительных цитокинов и снижением противовоспалительного интерлейкина-4.

Физиологическая роль С-РП в настоящее время до конца не выяснена. Описано несколько его форм, одна из них связана с решением воспалительного процесса, вторая обладает провоспалительной активностью. *In vitro* С-РП проявляет как анти-, так и провоспалительные свойства [5]. Последнее включает способность лигандсвязанного С-РП активировать систему комплемента. Лигандами для С-РП могут быть лизофосфолипиды. В последние годы обсуждаются данные о том, что С-РП является не толь-

ко предиктором сердечно-сосудистых состояний, но и скорости прогрессирования атеросклероза [7]. По данным проспективных клинических исследований, установлена положительная корреляция между повышенным уровнем С-РП и рядом сердечно-сосудистых факторов риска, таких, например, как артериальная гипертензия [2, 8].

Полученные данные соотносятся с результатами недавно полученных исследований, указывающих на прямую зависимость провоспалительных маркеров (ИЛ-1 β , ИЛ-1 RA, ИЛ-6, TNF- α , hs-CRP) с развитием и прогрессированием стабильной стенокардии [1]. Эти изменения связывают с эндотелиальной дисфункцией. Вероятно ожирение, углубляя эндотелиальную дисфункцию, способствует дальнейшему прогрессированию воспаления у этих больных.

Оценка содержания маркеров воспаления у больных стабильной стенокардией в зависимости от наличия ожирения позволила утверждать об их участии в развитии атеросклероза как с точки зрения непосредственного влияния ожирения на цитокиновый профиль при стабильной стенокардии, так и прогрессирования хронического воспалительного процесса.

ВЫВОДЫ

1. В развитии и прогрессировании стабильной стенокардии в сочетании с ожирением существенное значение имеют иммуновоспалительные нарушения, проявляющиеся в изменениях активности цитокинового звена иммунной системы.
2. Стабильная стенокардия в сочетании с ожирением сопровождается значительным увеличением концентрации С-РП и ИЛ-1 β , что свидетельствует об участии провоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании заболевания.
3. Наряду с активацией провоспалительных механизмов наблюдается весомое снижение противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке исследуемых больных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Gozhenko AI, Kotjuzhyns'ka SG, Kovalevs'ka LA. *Likar Sprava. Vrachebnoe Delo* 2014; 12:18-25.
2. Miljutina OV. *Ros Kardiolog Zhurn* 2011; 1:71-73.
3. Frolov A, Hui DI. *Thromb Vasc Biol* 2007; 27:450-452.
4. Zhang C. *Basic Res Cardiol* 2008; 103(5):398-406.
5. Libby P, Ridker PM. *Am J Med* 2004; 116:9-16.
6. Bilovol OM, Koval'ova OM, Popova SS, Tveretynov OB. *Ozhyrinnja v praktyci kardiologa ta endokrynologa, Ternopil'*, 2009:300-301.

7. Кас JA, Parhonyuk EV. *Klin Medicina* 2015; 8: 29-37.

8. Shastri S, Rifkin DE. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:1201-1207.

ВПЛИВ ОЖИРІННЯ НА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ

Ковальова Ю. А.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків
lms1991_03@ukr.net*

Робота заснована на результатах обстеження 47 пацієнтів на стабільну стенокардію II–III функціонального класу, поєднану з ожирінням I ст. Представлені результати вивчення динаміки зміни показників С-РБ, ІЛ-1 β , ІЛ-4 при стабільній стенокардії і при поєднанні з ожирінням. Встановлено посилення впливу ожиріння на процеси запалення у хворих з атеросклерозом. Виявлено прямий зв'язок між ожирінням і виразністю запалення у хворих на стабільну стенокардію.

Ключові слова: стабільна стенокардія, ожиріння, запалення, С-реактивний протеїн, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-4.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Ковалёва Ю. А.

*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков
lms1991_03@ukr.net*

Работа основана на результатах обследования 47 пациентов со стабильной стенокардией II–III функционального класса и ожирением I ст. Представлены результаты изучения динамики изменения показателей С-РБ, ИЛ-1 β , ИЛ-4 на фоне стабильной стенокардии в сочетании с ожирением и без него. Установлено, что при наличии ожирения процессы воспаления у больных атеросклерозом усиливаются. Обнаружена прямая связь между ожирением и выраженностью воспаления у больных стабильной стенокардией.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, ожирение, воспаление, С-реактивный белок, интерлейкин-1 β , интерлейкин-4.

THE OBESITY IMPACT ON INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA

Yu. A. Kovalyova

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv
lms1991_03@ukr.net*

The work is based on the results of the survey of 47 patients with stable angina II–III functional class with obesity I degree. The dynamics of C-reactive protein, IL-1 β , IL-4 are described in patients with stable angina in association with obesity and without one. The character of the influence of obesity on the processes of inflammation in patients with atherosclerosis profile is presented. We estimated direct link between obesity and the severity of inflammation in patients with angina stable.

Key words: angina stable, obesity, inflammation, C-reactive protein, interleukin-1 β , interleukin-4.