

О.О. Ханюков

## СТАН СИСТЕМИ ЦИТОКІНІВ ТА РІВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ПЛАЗМИ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З МУЛЬТИФОКАЛЬНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра госпітальної терапії № 2  
(зав. – академік АМН України, проф. Г.В. Дзяк)

**Ключові слова:** хронічна ішемічна хвороба серця, атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок, цитокіни, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, С-реактивний білок

**Key words:** chronic ischemic heart disease, peripheral arterial disease, cytokines, interleukin 6, interleukin 10, C-reactive protein

**Резюме.** Цель исследования – оценить состояние системы цитокинов и определить уровень С-реактивного белка плазмы крови у пациентов с мультифокальным атеросклерозом разной степени выраженности. 40 включенным в исследование больным с мультифокальным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) определяли уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и С-реактивного белка (СРБ) плазмы крови. Пациенты были разделены на 2 группы. В I группу вошли 20 больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса и IIБ стадией атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей по классификации Покровского, во II группу – 20 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса и III стадией атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей по классификации Покровского. 10 практически здоровых людей составили группу контроля. До включения в исследование больные систематически не лечились. У обследованных пациентов с мультифокальным атеросклерозом выявлено достоверное (по сравнению с лицами контрольной группы) увеличение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6, снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10, повышение уровня С-реактивного белка, причем уровень секреции цитокинов и С-реактивного белка зависели от степени выраженности атеросклеротических изменений артерий нижних конечностей. Полученные результаты свидетельствуют о наличии хронического воспаления у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, что является основанием для назначения комплексной медикаментозной терапии этой категории пациентов с обязательным использованием целевых доз статинов, которым присущи как гиполлипидемические, так и противовоспалительные эффекты.

**Summary.** The aim of our study was to estimate the cytokines system status and to define blood plasma level of C-reactive protein in patients with multifocal atherosclerosis with different degree of clinical symptoms. 40 persons with multifocal atherosclerosis (chronic ischemic heart disease and peripheral artery disease) were included in our investigation. We performed definition of blood plasma levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein. Patients were divided in two groups. I group – 20 patients with stable angina pectoris (II – III functional class) and peripheral artery disease (IIb stage by Pockrovskiy's classification). II group - 20 patients with stable angina pectoris (II – III functional class) and peripheral artery disease (III stage by Pockrovskiy's classification). 10 practically healthy persons were included in the control group. Patients were not treated systematically before investigation. Significant increase of blood plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein and decrease of blood plasma level of interleukin-10 were revealed in patients with multifocal atherosclerosis. Besides, such change of cytokine system status and increase of blood plasma of C-reactive protein were associated with more severe atherosclerosis progression. The results obtained testify to chronic inflammation in patients with chronic ischemic heart disease and peripheral artery disease; this is the basis for a complex medicamentous treatment administration to such patients with obligatory using of statines due to hypolipidemic and anti-inflammatory effects.

На можливість існування взаємозв'язку між атеросклерозом та запаленням було звернуто увагу ще в XIX столітті, що поклало початок систематичному вивченню зв'язку маркерів запалення та серцево-судинних захворювань (ССЗ). В останні десятиріччя отримані докази важливої ролі хронічного запалення в прогресуванні атеросклерозу [1,6].

Основними маркерами хронічного запалення у пацієнтів з атеросклерозом є цитокіни та С-реактивний білок (СРБ). При хронічному запальному процесі змінюється стан системи цитокінів, що проявляється в підвищенні рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6) і зменшенні секреції протизапальних цитокінів (інтерлейкін-10) [1,3].

ІЛ-6 виробляється моноцитами або макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробластиками, активованими Т-клітинами. Деякі ефекти, що викликаються ІЛ-6, подібні тим, які спостерігаються під час дії ІЛ-1 та фактору некрозу пухлини (ФНП). Основна дія ІЛ-6 пов'язана з його участю як кофактора при диференціюванні В-лімфоцитів, їх дозріванні та перетворенні в плазматичні клітини, які виробляють імуноглобуліни. Крім цього, ІЛ-6 сприяє експресії рецептора ІЛ-2 на активованих імуноцитах, а також індуює виробництво ІЛ-2 Т-клітинами. Цей цитокін стимулює проліферацію Т-лімфоцитів [9].

Завдяки великій кількості джерел продукції та мішеней біологічної дії ІЛ-6 є одним з найбільш активних цитокінів, які беруть участь у реалізації імунної відповіді та запальної реакції [2].

Сукупність властивостей ІЛ-6 як фактора диференціювання ставить його в один ряд з найбільш важливими ендогенними регуляторами імунних та запальних процесів в організмі [4].

ІЛ-10 виробляється активованими лімфоцитами, макрофагами, тканинними базофілами і є одним із основних інгібіторів синтезу прозапальних цитокінів. Також він пригнічує активність макрофагів, стимуляцію ендотелія модифікованими (окисленими) ліпопротеїдами та вивільнення металопротеїнази з макрофагів, а також призупиняє вироблення прозапальних цитокінів, презентацію антигенів та специфічну антигенозумовлену Т-клітинну проліферацію. ІЛ-10 стимулює синтез моноцитами тканинного інгібітору металопротеїнази.

Дефіцит ІЛ-10 може сприяти прогресуванню атеросклеротичного процесу та дестабілізації атеросклеротичної бляшки [1].

Взаємозв'язок між рівнем СРБ та розвитком ССЗ був продемонстрований у 1996 році під час дослідження MRFIT (Multiply Risk Factor Intervention Trial) [7]. Подібні данні були отримані під час дослідження PHS (Physician Health Study), під час якого було показано, що початкове підвищення рівня СРБ у явно здорових чоловіків середнього віку є сильним та незалежним предиктором розвитку гострого інфаркту міокарда (ІМ) та гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК). При цьому середні значення СРБ було вище у пацієнтів, які перенесли ІМ, ГНМК, ніж у контрольній групі [5].

На сьогодні можна вважати доведеним позитивний зв'язок між підвищеним рівнем СРБ та розвитком ССЗ, включаючи фатальний та не фатальний ІМ, ГНМК, атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок [8].

Метою нашого дослідження стала оцінка стану системи цитокінів та визначення рівня С-реактивного білка плазми крові у пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом різного ступеня вираження.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження було зараховано 40 хворих (31 чоловік та 9 жінок, середній вік –  $61,8 \pm 6,4$  року) з хронічною ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруги II – III функціонального класу, у 12 пацієнтів в анамнезі інфаркт міокарда) та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок (ІБ-III стадія за класифікацією Покровського – виникнення болю у нижніх кінцівках під час ходи на відстань менше ніж 200 м і виникнення болю у нижніх кінцівках під час ходи на відстань менше ніж 25 м та/або у спокої відповідно). 30 хворих страждали на есенціальну артеріальну гіпертензію (АГ) 1-3-го ступеня тяжкості. 26 пацієнтів були курцями зі стажем ( стаж куріння становив у середньому  $24,5 \pm 8,4$  року).

До дослідження не включалися пацієнти, які перенесли в попередні 2 місяці гостре порушення мозкового кровообігу або гострий коронарний синдром, а також хворі з пороками серця, які мають гемодинамічне значення, з застійною серцевою недостатністю, декомпенсованим цукровим діабетом, хронічними неспецифічними захворюваннями легень, дихальною недостатністю, хронічною нирковою недостатністю, хронічними захворюваннями печінки.

Пацієнти були розділені на 2 групи. До I групи потрапили 20 хворих зі стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу та

ІІБ стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського. ІІ групу склали 20 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги ІІ-ІІІ функціонального класу і ІІІ стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського. 10 практично здорових людей були включені до контрольної групи.

У пацієнтів І, ІІ та контрольної груп визначали рівень інтерлейкіна-6, інтерлейкіна -10 та С-реактивного білка плазми крові.

Хворі І та ІІ груп були співставлені за віком, відносно до частини пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію та які мають стаж щодо паління.

До того, як пацієнти були включені у дослідження, систематичного лікування вони не отримували.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів І і ІІ груп виявили вірогідне (порівняно з контрольною групою) підвищення

рівня прозапального цитокіна ІІ-6 у плазмі крові, зниження рівня протизапального цитокіна ІІ-10, підвищення рівня С-реактивного білка. Необхідно зазначити, що активність системного запального процесу залежала від ступеня вираження атеросклеротичних змін в артеріях нижніх кінцівок – рівень секреції ІІ-6 та С-реактивного білка був вірогідно вищий у ІІ групі порівняно з І групою, а рівень секреції ІІ-10 був вірогідно нижчий у ІІ групі порівняно з І групою. Таким чином, активність хронічного запального процесу була більш виражена у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та ІІІ стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського, ніж у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця та ІІБ стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського (рис. 1, 2, 3).

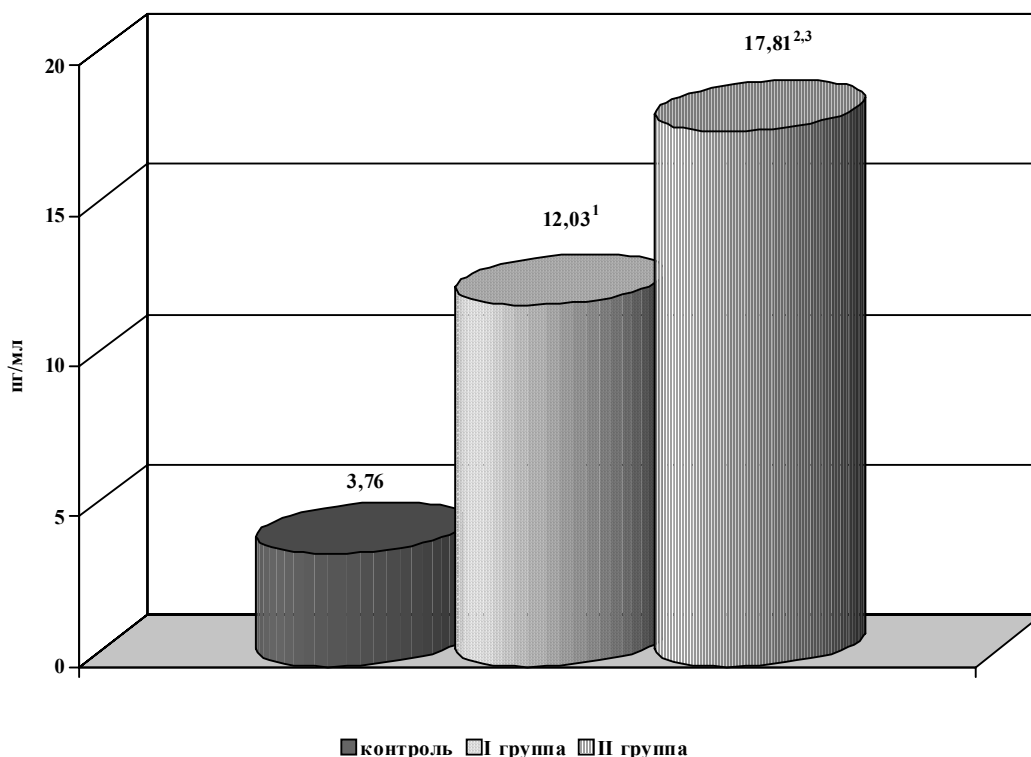
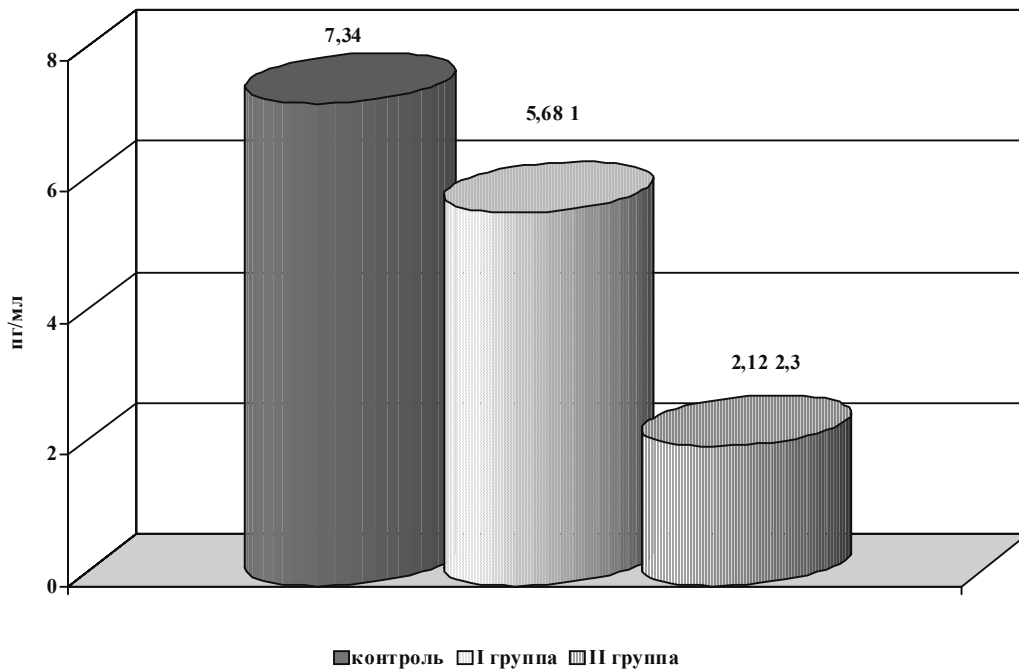


Рис. 1. Рівень інтерлейкіна-6 плазми крові у пацієнтів, що включені до дослідження

Примітки: <sup>1</sup> – вірогідна різниця між показниками І групи та групи контролю ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – вірогідна різниця між показниками ІІ групи та групи контролю ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> – вірогідна різниця між показниками ІІ та І груп ( $p < 0,05$ )

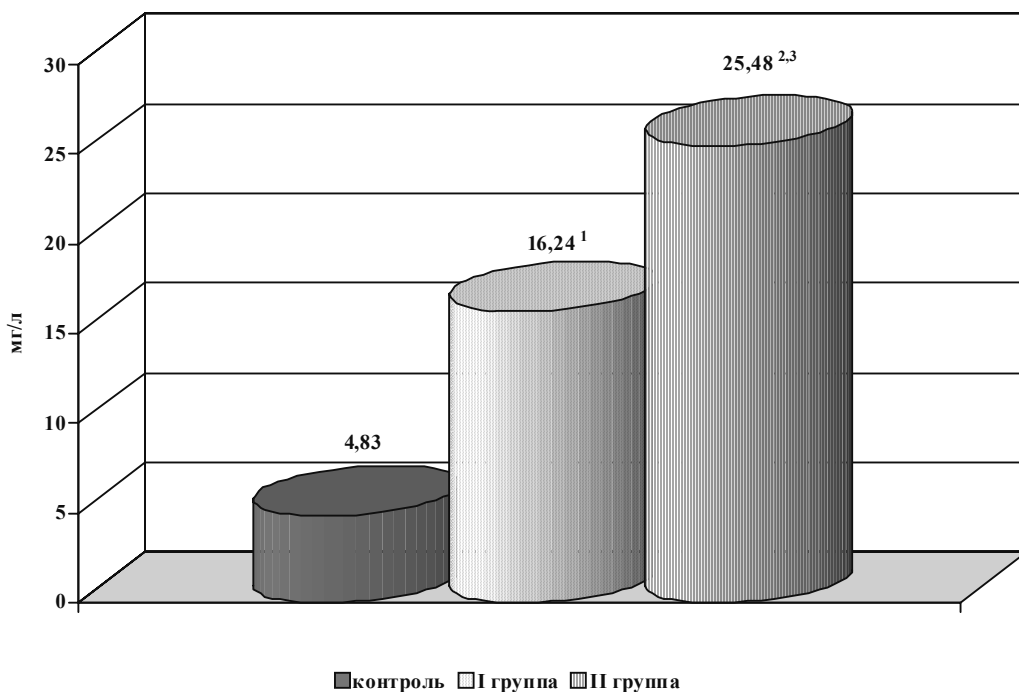


**Рис. 2. Рівень інтерлейкіна-10 плазми крові у пацієнтів, що включені до дослідження**

Примітки: <sup>1</sup> – вірогідна різниця між показниками I групи та групи контролю ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – вірогідна різниця між показниками II групи та групи контролю ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> – вірогідна різниця між показниками II та I груп ( $p < 0,05$ )

Показники, які були отримані, вказують на наявність хронічного запалення у хворих із мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок), що є під-

ставою для призначення зазначеній категорії пацієнтів комплексної медикаментозної терапії з обов'язковим використанням статинів (у цільових дозах), які мають як гіполіпідемічні, так і протизапальні ефекти.



**Рис. 3. Рівень С-реактивного білка плазми крові у пацієнтів, що включені до дослідження**

Примітки: <sup>1</sup> – вірогідна різниця між показниками I групи та групи контролю ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – вірогідна різниця між показниками II групи та групи контролю ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> – вірогідна різниця між показниками II та I груп ( $p < 0,05$ )

## ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) виявлено вірогідне (порівняно з особами контрольної групи) збільшення рівня протизапального цитокіна інтерлейкіна-6, зниження рівня протизапального цитокіна інтерлейкіна-10, підвищення рівня С-реактивного білка плазми крові;

2. Дисбаланс системи цитокінів (ступінь збільшення секреції прозапального цитокіна інтерлейкіна-6 та зниження секреції протизапального цитокіна інтерлейкіна-10) та ступінь підвищення рівня С-реактивного білка залежали від вираження атеросклеротичних змін в артеріях нижніх кінцівок;

3. Активність хронічного запального процесу була більш виражена у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та III стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського, ніж у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця та II стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського;

4. Наявність хронічного запалення у пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) потребує призначення комплексної медикаментозної терапії зазначеній категорії пацієнтів із обов'язковим використанням статинів (у цільових дозах), які мають як гіполіпідемічні, так і протизапальні ефекти.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Галактионов В.Г. Иммунология / В.Г. Галактионов. – М.: Академия, 2004. – 520с.

2. Павликова Е.П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца / Е.П. Павликова, И.А. Мерай // Кардиология. – 2003. - № 8. – С. 68-71.

3. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) / В.Н. Титов // Клинич. лаб. диагностика. – 2003. – № 12. – С. 3-12.

4. Dinarello C. Proinflammatory cytokines / C. Dinarello // Chest. – 2000. - Vol. 118. - P. 503 – 508.

5. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P.M. Rid-

ker, M. Cushman, M.J. Stampfer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 973-979.

6. Kroop I. Levels of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction / I. Kroop, N. Shackman // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1954. – Vol. 86. – P. 95-97.

7. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study / L.H. Kuller, R.P. Tracy, J. Shaten [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 1996. – Vol. 144. – P. 537-547.

8. Ridker P.M. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke / P.M. Ridker // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1 – 3.

9. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease // Ann. Intern. Med. – 1998. - Vol. 128. – P. 127 – 137.

