

НОВЫЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

М. А. Хвисьук, проф. А. В. Бильченко, А. А. Бильченко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о ключевой роли воспаления в развитии атеросклеротического поражения и его осложнений. Степень активности воспалительного процесса коррелирует с тяжестью поражения и исходами у больных с ишемической болезнью сердца. Полагают, что маркеры воспаления могут быть предикторами развития ишемической болезни сердца у лиц с бессимптомным атеросклерозом. Изучаются различные маркеры воспаления, некоторые из них в клинике.

Ключевые слова: воспаление, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, биомаркеры.

НОВІ МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, ПАТОГЕНЕТИЧНЕ Й КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

М. О. Хвисьук, проф. О. В. Більченко, А. О. Більченко

Численні експериментальні та клінічні дані свідчать про ключову роль запалення в розвитку атеросклеротичного ураження та його ускладнень. Ступінь активності запального процесу корелює з тяжкістю ураження та важкими наслідками у хворих на ішемічну хворобу серця. Вважають, що маркери запалення можуть бути предикторами розвитку ішемічної хвороби серця в осіб із безсимптомним атеросклерозом. Вивчаються різні маркери запалення, деякі з них у клініці.

Ключові слова: запалення, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, біомаркери.

NEW MARKERS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, PATHOGENETIC AND CLINICAL IMPORTANCE

M. A. Khvisyuk, A. V. Bilchenko, A. A. Bilchenko

Experimental and clinical studies have shown that inflammation plays the key role in atherosclerotic process. Inflammation activity correlates with severity and outcomes of coronary heart disease. Biomarkers of inflammation are considered as predictors of ischemic heart disease. The identification of inflammatory biomarkers in atherosclerotic disease represents important goals in cardiovascular disease research, in particular with respect of the development of therapeutic strategies to prevent or reverse atherosclerotic diseases.

Keywords: inflammation, atherosclerosis, coronary heart disease, biomarkers.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что под воздействием хорошо известных факторов риска, таких как курение, артериальная гипертензия, диабет и дислипидемия развивается дисфункция эндотелия с образованием пор между эндотелиальными клетками и их повреждением [8]. Поврежденные клетки эндотелия активируют процесс адгезии и миграции воспалительных клеток в субэндотелиальное пространство, запуская процесс развития атеросклероза [14]. В результате повышения уровня факторов адгезии, продуцируемых эндотелием, происходит адгезия клеток воспаления (моноцитов и Т-лимфоцитов). Эти клетки активируются и мигрируют в субэндотелиальное пространство. Движение лейкоцитов из тока крови в субэндотелиальное пространство — хорошо организованный процесс, проходящий в несколько этапов. Три группы молекул адгезии играют ключевую роль в процессе взаимодействия клеток воспаления и эндотелия: селектины, интегрины и различные иммуноглобулины [11]. Значение этих молекул

подтверждено отсутствием развития атеросклеротического процесса у мышей с экспериментальной дислипидемией при нулевом варианте генотипа макрофагколониестимулирующего фактора (M-CSF) или Р-селектина [6].

Важную роль в регуляции воспалительного процесса играют тромбоциты, секретируя различные хемокины и цитокины — такие как CD40L, тромбоспондин, тромбоцитарный активатор, регулирующий активацию, нормальную экспрессию и секрецию Т-клеток (RANTES), извлекаемый антиген ядра ENA-78, воспалительный белок макрофагов (MIP), и лиганд 4 хемокинов (CXCL4) с аутокринными и паракринными эффектами [16]. Активированные тромбоциты соединяются с лейкоцитами, образуя тромбоцито-лейкоцитарные комплексы [10].

Рост атеросклеротических бляшек характеризуется хроническим воспалительным фибропролиферативным ответом, аналогичным тому, который наблюдается при других хронических воспалительных заболеваниях [8].

Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о ключевой роли воспаления в развитии атеросклеротического поражения и его осложнений. Более того, степень активности воспалительного процесса коррелирует с тяжестью поражения и исходами у больных с ишемической болезнью сердца. Полагают, что маркеры воспаления могут быть предикторами развития ишемической болезни сердца у лиц с бессимптомным атеросклерозом. Изучаются различные маркеры воспаления, некоторые из них в клинике [8].

Полагают, что миелопероксидаза обладает большим прогностическим значением в остром периоде, а при длительном наблюдении прогностическое значение снижается, поскольку его уровень отражает острый воспалительный процесс при нестабильности атеросклеротических бляшек [17].

Хемокины представляют собой семейство структурно связанных цитокинов, ответственных за хемотаксис и классифицируются на 4 подгруппы (СХС, СС, С, СХЗС) в зависимости от позиции N-terminal цистеинов [7]. Прототип подгруппы СС и ее первый представитель моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1) — мощный стимулятор хемотаксиса моноцитов к месту воспаления является критически важным фактором нестабильности атеросклеротических бляшек [13]. Соединяясь со своими рецепторами CCR2, MCP-1 активирует моноциты/макрофаги путем стимулирования связывания лейкоцитов с эндотелием и миграцию их к месту воспаления [15].

У больных с острым инфарктом миокарда выявлено локальное увеличение уровня MCP-1 дистальнее тромбоза [1]. Увеличение уровня MCP-1 в плазме было независимым предиктором неблагоприятных исходов (инфаркт миокарда или ишемический инсульт, ТИА) [18].

Липопротеинассоциированная фосфолипаза А2 генерирует два провоспалительных медиатора, играющих важную роль в формировании атеросклеротического повреждения [8]. Lp-PLA2 выявляется в некротической корке атеросклеротической бляшки и ассоциируется с ее нестабильностью. Многочисленные исследования показали связь между повышением уровня Lp-PLA2 и риском развития как инфаркта миокарда, так и ишемического инсульта, что дало основание международным организациям рекомендовать Lp-PLA2 как потенциально полезный маркер, позволяющий улучшить стратификацию риска у конкретного больного [9].

В рамках крупных популяционных исследований postMONICA study и EUROASPIRE III проведен анализ выявляемости в популяции Lp-PLA2 и взаимосвязи с факторами риска. Повышение активности Lp-PLA2 выявлено у 21 % лиц в популяции,

не зависимо от наличия или отсутствия СС заболеваний, при этом активность Lp-PLA2 была достоверно выше у мужчин. Активность Lp-PLA2 не показала взаимосвязи с традиционными факторами риска, за исключением показателей липидного обмена, с которыми наблюдалась сильная взаимосвязь [5].

Также изучались циркулирующие молекулы адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) и внутриклеточные молекулы адгезии 1 (ICAM-1), интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли, однако были получены противоречивые и неспецифические данные [8].

В небольшом исследовании у больных с инфарктом миокарда через 3 ч после проведения тромболитического стрептокиназой было отмечено при отсутствии изменений концентрации E-селектина и PECAM-1 значительное снижение уровня P-селектина, L-селектина, ICAM-1, VCAM-1, что авторы исследования объясняют участием этих молекул в активации процесса адгезии лейкоцитов к эндотелию [2].

Так, по данным Framingham Heart Study логистический регрессионный анализ показал отсутствие взаимосвязи биомаркеров воспаления (hs-CРБ, фибриногена, внутриклеточной молекулы адгезии-1, интерлейкина-6, интерлейкина-18, активности и массы Lp-PLA2, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, P-селектина, фактора некроза опухоли-2) со степенью атеросклеротического поражения аорты по данным магнитно-резонансной томографии [3]. В том же исследовании у 3013 человек изучалась взаимосвязь 10 новых биомаркеров воспаления (СРБ, молекула внутриклеточной адгезии-1, интерлейкин-6, изопропан, активности и массы Lp-PLA2, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, остеопротегерина, P-селектина, рецепторов II фактора некроза опухоли (TNFRII) с традиционными факторами риска. Наиболее сильная корреляция с факторами риска была выявлена для массы липопротеинассоциированной фосфолипазы-А2 [4].

Изучалось и прогностическое значение 11 биомаркеров воспаления (СРБ, фибриноген, интерлейкин-6, молекула внутриклеточной адгезии-1, активность и масса Lp-PLA2, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, миелопероксидазы, лиганда CD40, P-селектина, рецепторов II фактора некроза опухоли (TNFRII) в отношении развития больших сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности в когорте 3035 участников Framingham Heart Study в течение 8,9 лет наблюдения. Мультивариантная регрессионная модель показала, что с сердечно-сосудистой смертностью были связаны такие биомаркеры, как TNFRII, ICAM-1, и интерлейкин-6, увеличивавшие дополнительный риск на 25 %. Добавление в мультивариантный

анализ традиционных факторов риска увеличило дискриминацию и реклассификацию риска сердечно-сосудистой смерти [12].

Взаимосвязь между субклиническим атеросклерозом и новыми биомаркерами воспаления вызывает все больший интерес, однако, до настоящего времени их диагностическое и прогностическое значение остается невыясненным. В крупных

эпидемиологических и когортных исследованиях изучалась взаимосвязь уровня биомаркеров воспаления с традиционными факторами риска и степенью выраженности атеросклеротического поражения. Хотя для многих противовоспалительных препаратов была показана их эффективность на экспериментальных моделях атеросклероза, их роль в клинической практике остается неясной.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Acute local elevation in monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), distal to the culprit lesion in acute ST elevation myocardial infarction. / V. L. Benson, A. C. McMahon, L. M. Khachigian, H. C. Lowe // *Int. J. Cardiol.* — 2013, Sep. — Vol. 30. — № 168 (2). — P. 1679–1680.
2. Alterations in Circulating Adhesion Molecules in Acute Myocardial Infarction before and after Thrombolysis with Streptokinase / H. Saidi, M. Vakilian, G. H. Noori [et al.] // *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* — 2013. — Vol. 5 (4). — P. 139–141.
3. Atherosclerotic biomarkers and aortic atherosclerosis by cardiovascular magnetic resonance imaging in the Framingham Heart Study / S. N. Hong, P. Gona, J. D. Fontes [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* — 2013, Nov. — Vol. 15. — № 2 (6). — e000307.
4. Clinical correlates of change in inflammatory biomarkers: The Framingham Heart Study / J. D. Fontes, J. F. Yamamoto, M. G. Larson [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2013, May. — Vol. 228 (1). — P. 217–223.
5. Distribution of lipoprotein associated phospholipase A2 in Czech population and its interaction with conventional cardiovascular risk / O. Jr. Mayer, J. Seidlerová, P. Wohlfart [et al.] // *Vnitr. Lek.* — 2013, May. — Vol. 59 (5). — P. 344–351.
6. Genetic Basis of Atherosclerosis: Insights from Mice and Humans / I. M. Stylianou, R. C. Bauer, M. P. Reilly, D. J. Rader // *Circ. Res.* — 2012, Jan. — Vol. 20. — № 110 (2). — P. 337–355.
7. Independent roles of monocyte chemoattractant protein-1, regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted and fractalkine in the vulnerability of coronary atherosclerotic plaques / J. Li, Y. Guo, X. Luan [et al.] // *Circ J.* — 2012. — Vol. 76 (9). — P. 2167–2173.
8. Inflammation and Atherosclerosis-Revisited / S. Pant, A. Deshmukh, G. S. Gurumurthy [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol. 19 (2). — P. 170–178.
9. Therapeutic Options to Reduce Lp-PLA2 Levels and the Potential Impact on Vascular Risk Reduction / K. Ishida, B. Cucchiara // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* — 2013, Jun. — Vol. 15 (3). — P. 313–321.
10. Platelets: a critical link between inflammation and microvascular dysfunction. / Karen Y. Stokes, D. Neil Granger // *J. Physiol.* — 2012, March 1. — Vol. 590 (Pt. 5) — P. 1023–1034.
11. Microvascular responses to cardiovascular risk factors / D. N. Granger, S. F. Rodrigues, A. Yildirim, E. Y. Senchenkova // *Microcirculation.* — 2010, April. — Vol. 17 (3). — P. 192–205.
12. Multiple inflammatory biomarkers in relation to cardiovascular events and mortality in the community / R. B. Schnabel, X. Yin, M. G. Larson [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2013, Jul. — Vol. 33 (7). — P. 1728–1733.
13. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I / P. E. Szmitko, C. H. Wang, R. D. Weisel [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108 (16). — P. 1917–1923.
14. Pathophysiology of coronary vascular remodeling: relationship with traditional risk factors for coronary artery disease / R. Pant, R. Marok, L. W. Klein // *Cardiol. Rev.* — 2014, Jan.–Feb. — Vol. 22 (1). — P. 13–16.
15. Peripheral dendritic cell subsets and changes in plasma monocyte chemoattractant protein 1 in patients with coronary heart disease / Z. Sun, W. Zhong, Y. Qiu [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* — 2012, Aug. — Vol. 32 (8). — P. 1157–1162.
16. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* — 2006. — Vol. 86 (2). — P. 515–581.
17. The role of myeloperoxidase (MPO) for prognostic evaluation in sensitive cardiac troponin I negative chest pain patients in the emergency department / J. Searle, J. Shih, R. Muller [et al.] // *Eur Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* — 2013, Sep. — Vol. 2 (3). — P. 203–210.
18. Usefulness of a Combination of Monocyte Chemoattractant Protein-1, Galectin-3, and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide to Predict Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease / J. Tuñón, L. Blanco-Colio, C. Cristóbal [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2013, Nov. — 7. — pii: S0002-Vol. 9149(13). — P.02141–3.