



Абдуллаев Акбар Хатамович

руководитель лаборатории
ГУ «Республиканский специализированный
научно-практический медицинский
центр терапии и медицинской реабилитации»,
доцент Ташкентского педиатрического
медицинского института,
Ташкент, Узбекистан

Аляви Бахромхон Анисханович

директор ГУ «Республиканский
специализированный
научно-практический медицинский
центр терапии и медицинской реабилитации»,
заведующий кафедрой
Ташкентского педиатрического
медицинского института,
Ташкент, Узбекистан

Узоков Жамол Камилевич

PhD докторант ГУ «Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации»
Ташкент, Узбекистан

Пулатов Нурали Нуридин угли


заведующий отделением кардиореанимации ГУ «Республиканский
специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации»
Ташкент, Узбекистан

Курмаева Дiera Нодир кизи,

младший научный сотрудник Центра передовых технологий,
Ташкент, Узбекистан

ВЛИЯНИЕ СТЕНТИРОВАНИЯ НА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

For citation: Abdullaev Akbar Khatamovich, Alyavi Bakhromkhan Aniskhanovich, Uzokov Djamol Kamilovich, Pulatov Nurali Nuridin ugli Kurmayeva Diera Nodir INFLUENCE OF STENTING ON PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND MYOCARDIAL CONDITION IN ISCHEMIC HEART DISEASE. Journal of cardiorespiratory research. 2023, vol 4, issue 2, pp.27-30

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8115071>

АННОТАЦИЯ

В статье представлены данные, касающиеся роли цитокинов в патогенезе ишемических поражений миокарда. Описана важная роль воспаления в развитии ишемической болезни сердца (ИБС). Определена роль отдельных цитокинов в патогенезе ИБС и самой часто встречающейся ее формы - стенокардии. Показано, что у больных ИБС прогрессирование заболевания связано с дисбалансом в цитокиновой системе, повышением содержания провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6). Представлены результаты исследований.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, структурно-функциональное состояние миокарда, жизнеспособность миокарда, цитокины, системное воспаление, полиморфизм генов.

Abdullaev Akbar Khatamovich

head of laboratory SI "Republican Specialized
scientific and practical medical
Center for Therapy and Medical Rehabilitation,
Associate Professor of Tashkent Pediatric medical institute,
Tashkent, Uzbekistan

Alyavi Bakhromkhan Aniskhanovich

Director of SI "Republican Specialized scientific and practical medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, head of department Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Uzbekistan

Uzokov Djamol Kamilovich

PhD doctoral student, SI "Republican Specialized scientific and practical medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Pulatov Nurali Nuridin ugli

head of the cardioreanimation department SI "Republican Specialized scientific and practical medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Kurmayeva Diera Nodir kizi,

Junior Researcher Center of Advanced Technologies, Tashkent, Uzbekistan

INFLUENCE OF STENTING ON PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND MYOCARDIAL CONDITION IN ISCHEMIC HEART DISEASE**ANNOTATION**

The article presents data on the role of cytokines in the pathogenesis of ischemic myocardial lesions. The important role of inflammation in the development of coronary heart disease is described. The role of individual cytokines in the pathogenesis of coronary artery disease and its most common form, angina pectoris, has been determined. It has been shown that in patients with ischemic heart disease, the progression of the disease is associated with an imbalance in the cytokine system, an increase in the content of pro-inflammatory cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-6). The results of own research are presented

Keywords: ischemic heart disease, stable exertional angina, structural and functional state of the myocardium, myocardial viability, cytokines, systemic inflammation, gene polymorphism.

Abdullayev Akbar Xatamovich,

Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy rehabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi DM laboratoriya mudiri, Toshkent Pediatriya Tibbiyot Instituti dotsenti, Toshkent, O'zbekiston

Alyavi Baxromxon Anisxanovich

Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy rehabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi DM direktori, Toshkent Pediatriya Tibbiyot Instituti kafedra mudiri, Toshkent, O'zbekiston

Uzokov Jamol Kamilovich

PhD doktorant, Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy rehabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi DM Toshkent, O'zbekiston

Pulatov Nurali Nuridin o'g'li

Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy rehabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi DM kardioreanimatsiya bo'limi mudiri Toshkent, O'zbekiston

Kurmaeva Diera Nodir qizi,

kichik ilmiy xodim Ilg'or texnologiyalar markazi, Toshkent, O'zbekiston

YURAK ISHEMIK KASALLIGIDA STENT QO'YILISHNING YALLIG'LANISHGA XOS SITOKINLARGA VA MIOKARD HOLATIGA TA'SIRI**ANNOTATSIYA**

Maqolada ishemiik miokard zararlanishining patogenezida sitokinlarning roli haqida ma'lumotlar keltirilgan. Yurak ishemiik kasalligi rivojlanishida yallig'lanishning muhim roli tasvirlangan. Toj arteriya kasalligi va uning eng keng tarqalgan shakli stenokardiyaning patogenezida alohida sitokinlarning roli aniqlangan. Ishemiik bemorlarda ko'rsatilgan yurak kasalligi, kasallikning rivojlanishi sitokinlar tizimidagi nomutanosiblik, yallig'lanishga qarshi sitokinlar (TNF α , IL-1 β , IL-6) miqdorining oshishi bilan bog'liq. O'z tadqiqotlari natijalari taqdim etiladi

Kalit so'zlar: yurakning ishemiik kasalligi, barqaror stenokardiya, miyokardning strukturaviy va funktsional holati, miokardning hayotiyliigi, sitokinlar, tizimli yallig'lanish, gen polimorfizmi.

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наиболее существенную долю составляет ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимающая ведущее место среди причин летальности населения. Стентирование коронарных артерий

(СКА) является одним из основных методов лечения пациентов с симптомами коронарной окклюзии. К сожалению, в настоящее время невозможно не только предотвратить рестеноз, но и предсказать его развитие у конкретного больного. В патогенезе

атеросклероза и обострения ИБС роль основного звена отводят воспалительной реакции. Воспалительный процесс развивается на местном уровне, что определяется базисными механизмами воспаления, и системном — системный воспалительный ответ. В последние годы важное значение в развитии атеросклероза и ИБС придается иммуновоспалительным реакциям, в крови больных с ССЗ выявляются повышенные уровни маркеров системного воспалительного ответа. Провоспалительные цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий и поддерживают местное воспаление в атеросклеротической бляшке, активируя клетки эндотелия и индуцируя экспрессию молекул адгезии, протромботическую активность эндотелия. При стабильном течении стенокардии II ФК включаются физиологические механизмы регуляции баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, что дает возможность подавления процессов воспаления в атероматозной бляшке за счет блокады секреции провоспалительных цитокинов при повышенной продукции интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-4 и ИЛ-10.

При стенокардии IV ФК механизмы регуляции в цитокиновой сети нарушаются и развивается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами с гиперэкспрессией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , способных оказать кардиодепрессивное действие, усилить ишемию миокарда и, таким образом, существенно изменить клиническое течение заболевания.

Цель исследования - изучение структурно-функционального состояния миокарда и цитокинового статуса у больных ИБС после коронарной реваскуляризации.

Материал и методы исследования. Обследовано 40 пациентов стабильными формами ИБС с сопутствующими патологиями (сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия), которым после коронарнoангиографии проведено плановое стентирование коронарных артерий (средний возраст 57,7 \pm 5,6 лет). Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев. Исходно проводилась ЭхоКГ для оценки структурно-функционального состояния миокарда и оценки жизнеспособности миокарда. В динамике проводилась контрольная ЭхоКГ для оценки процессов ремоделирования миокарда зависимости от тактики ведения больных и содержания исследуемых цитокинов. ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом аппарате Samsungmedison «Acuson V20» (Корея) с использованием секторного датчика с цветным и импульсно-волновым, непрерывно-волновым режимом с частотой 2-4 МГц в стандартных эхокардиографических позициях согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE) (Schiller N.V. et al., 1989). В качестве структурных параметров ремоделирования регистрировались: - конечно диастолический объем ЛЖ (метод Симпсона), индексированный к площади поверхности тела (иКДО); - конечно систолический объем левого предсердия (метод Симпсона), индексированный к площади поверхности тела (иПП); - конечно диастолическая площадь правого желудочка (планиметрический метод в апикальной 4-х камерной позиции), индексированный к площади поверхности тела (иПДЖ); - конечно систолическая площадь правого предсердия (планиметрический метод в апикальной 4-х камерной позиции), индексированный к площади поверхности тела (иПП); - диастолическая толщина межжелудочковой перегородки (парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка, МЖП); - диастолическая толщина задней стенки ЛЖ (парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка, ЗСЛЖ); - масса миокарда ЛЖ (метод «раковины», апикальная позиция), индексированная к площади поверхности тела (иММЛЖ); - индекс сферичности – отношение короткого диаметра ЛЖ к длине полости (инд сфер). Изучали агрегацию тромбоцитов, маркеры воспаления интерлейкины (ИЛ), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), системный иммуновоспалительный индекс, полиморфизм генов 9p21 (rs 2383206 и rs 10757272) оптимизированными параметрами real-time PCR полимеразно-цепной реакцией. Базисная терапия включала антиагреганты (аспирин 75 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут), бета-блокаторы, статины, ингибиторы АПФ.

Результаты и обсуждение. Маркеры воспаления

интерлейкины, ИЛ-1, вчСРБ и системный иммуновоспалительный индекс были значительно выше в группе пациентов с резистентностью к клопидогрелу, чем в группе пациентов с чувствительностью к клопидогрелу, а ИЛ-10 был значительно ниже ($P < 0,05$). При изучении взаимосвязи между АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов и показателями воспаления крови, а также уровнем ИЛ у больных ИБС, подвергшихся СКА, выявлено, что между ними существует определенная корреляция. В частности, была выявлена положительная корреляция между ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и 5 мкмоль/л АДФ индуцированной агрегацией тромбоцитов ($r = 0,38$; $r = 0,45$; $r = 0,25$; $P < 0,05$, соответственно) и отрицательная корреляция между ИЛ-10 и 5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов ($r = -0,31$; $P = 0,0001$). Кроме того, установлена положительная корреляция между вчСРБ ($r = 0,27$; $P > 0,05$) и СИИ ($r = 0,41$; $P < 0,05$) с 5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов). Действие цитокинов иммунной системы тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. ИЛ-1, секретирует полипептиды, подобные тромбоцитарному фактору роста, в результате чего стимулируется клеточная миграция и пролиферация, происходит высвобождение сосудистых медиаторов воспаления, обуславливающих диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. ИЛ-1 участвует в регуляции температуры тела, а его повышенная продукция приводит к развитию лихорадки, гипотензии. Антагонист рецептора ИЛ-1 (выступает в качестве ингибитора и является важным физиологическим регулятором снижения активности ИЛ-1: ИЛ-10, продуцируемый Т-хелперами 1-го типа, активированными моноцитами/макрофагами, подавляет секрецию активированными моноцитами ИЛ-1, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и ИЛ-6. В результате высвобождения ФНО- α повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов, возникает внутрисосудистый тромбоз.

Концентрация ФНО- α составила 12,3 пг/мл. Концентрация ИЛ-1 в сыворотке крови больных ИБС была достоверно выше, чем у пациентов без клинических проявлений ИБС и составила 16,8 пг/мл, ИЛ-6 - 14,5 пг/мл. Неблагоприятными считались показатели уровня ФНО- α больше 13,01 пг/мл; ИЛ-1 больше 18,8 пг/мл, ИЛ-6 больше 17,5 пг/мл. Увеличение в крови провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 свидетельствует о наличии системного воспаления в результате повреждения атеросклеротической бляшки. Эти результаты согласовались с данными анамнеза и клинической картины заболевания. Самый высокий уровень ФНО- α был у больных со стенокардией покоя, возникшей в течение 48 часов до госпитализации. ФНО- α был выше, чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией, прогрессирующей стенокардией, стенокардией покоя появившейся в сроки от 4-х недель до 48 часов до госпитализации ($p > 0,05$; $p < 0,05$). При выписке уровень ФНО- α был самым высоким у больных со стенокардией покоя, возникшей в течение 48 часов до госпитализации. Этот показатель был выше, чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией, прогрессирующей стенокардией, стенокардией покоя появившейся в сроки от 4-х недель до 48 часов до госпитализации ($p > 0,05$), однако разница носила статистически достоверный характер только в группе лиц с впервые возникшей стенокардией. Самый высокий уровень ИЛ-1 при поступлении был у больных со стенокардией покоя, возникшей в течение 48 часов до госпитализации. Уровень ИЛ-1 в этой группе был выше, чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией, прогрессирующей стенокардией, стенокардией покоя появившейся в сроки от 4-х недель до 48 часов до госпитализации ($p > 0,05$), разница была достоверной только в группах пациентов с впервые возникшей и с прогрессирующей стенокардией. Самый высокий уровень ИЛ-6 при поступлении был у больных со стенокардией покоя, возникшей в сроки от 4-х недель до 48 часов до госпитализации. Уровень ИЛ-6 в этой группе был выше, чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией, прогрессирующей стенокардией, стенокардией покоя, появившейся в течение 48 часов до госпитализации ($p < 0,05$), разница была недостоверной. При выписке уровень ИЛ-6 был

самым высоким у больных со стенокардией покоя, возникшей в течение 48 часов до госпитализации. Уровень ИЛ-6 в этой группе был выше, чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией, прогрессирующей стенокардией, стенокардией покоя появившейся в сроки от 4-х недель до 48 часов до госпитализации ($p > 0,05$), однако разница носила статистически недостоверный характер. Выявлена отчетливая динамика снижения провоспалительных цитокинов в процессе лечения.

Исследование позволило выявить у всех пациентов с ИБС количественное и качественное изменение цитокинового статуса. Подтверждается вклад иммуновоспалительных реакций в патогенез ИБС, то есть повышение уровней провоспалительных цитокинов. В то же время, умеренная гиперцитокинемия, обнаруженная у пациентов со стабильным течением ИБС, является объективным подтверждением роли провоспалительных медиаторов в развитии ИБС и может рассматриваться как аргумент в пользу иммуновоспалительной теории атеросклероза. Цитокины осуществляют позитивную и негативную регуляцию воспаления, являются факторами смены фаз воспалительного процесса, обеспечивая полноценный и адекватный ответ. Дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в организме приводит к возникновению субклинического воспаления, ускоряет процессы старения и способствует возникновению различных возраст-ассоциированных заболеваний. Определение цитокинового статуса имеет важное прогностическое значение, поскольку уровень про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношение отражают интенсивность альтеративно-деструктивных и регенераторно-восстановительных процессов, динамику и прогрессирование многих заболеваний.

Значительные различия по динамике показателей ремоделирования в зависимости от генотипа ИЛ-1 обнаружены в отношении ФУП ПЖ, который был сопоставим при первичном обследовании. После реваскуляризации ФУП ПЖ достоверно увеличилась у больных – гомозигот по мажорной аллели ($+7,15 \pm 2,29\%$, $p < 0,001$ достоверность с исходными значениями) и

не изменилась у больных – носителей минорной аллели ($1,20 \pm 1,20\%$, нд с исходными значениями, $p < 0,05$ достоверность различия относительной динамики между группами). Также индекс Tei ЛЖ достоверно уменьшился в группе гомозигот по мажорной аллели гена ИЛ-1 ($p < 0,01$) и не изменился у носителей минорной аллели (различия относительной динамики между группами – нд). Изучение зависимости динамики ремоделирования миокарда у больных ИБС в течение года после эндоваскулярной реваскуляризации от наличия минорных аллелей провоспалительных цитокинов продемонстрировало меньшую положительную динамику ФУП ПЖ и Tei ЛЖ у больных-носителей минорной аллели гена ИЛ-1. Генотип ФНО- α значимого влияния на процессы ремоделирования миокарда у больных ИБС после реваскуляризации не оказывал. При этом для обоих изучаемых генов в течение всего периода наблюдения сохранялась менее благоприятная ЭхоКГ характеристика у больных-носителей минорной аллели. Сопоставление цитокинового статуса и структурно-функционального состояния миокарда свидетельствует о патогенетической роли воспаления в развитии ишемической кардиомиопатии. Реваскуляризация с учетом жизнеспособности миокарда, оказывающая противоишемическое действие способствует снижению активности системной воспалительной реакции, что объясняет более выраженную положительную динамику ЭхоКГ показателей у больных с исходной высокой концентрацией цитокинов и большим количеством минорных аллелей в генотипе генов цитокинов.

Таким образом, повышение концентрации цитокинов в сыворотке крови является свидетельством активного системного воспаления у больных с ИБС. Обострение ИБС характеризуется активацией иммуновоспалительных реакций с гиперэкспрессией цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, с последующим снижением их в динамике. Возможно, недостаточное снижение уровней провоспалительных цитокинов к моменту выписки у лиц с ИБС отражает дальнейшее прогрессирование воспалительного процесса, что, вероятно, является объективным критерием неблагоприятного течения заболевания.

References/Список литературы/Iqtiboslar

1. Аляви, А., Туляганова, Д., Нуридинова, С., Хан Т., Назарова, Г., & Саидов, Ш. (2022). РОЛЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР). Журнал кардиореспираторных исследований, 1(1), 23–29.
2. А.Р. Бабаева, М. А. Гордеева, С.И. Давыдов, А. А. Тарасов, А.Л. Емельянова Маркеры иммунного воспаления в диагностике обострений коронарной болезни сердца. Медицинский алфавит. №16/2018, том №2, Кардиология. С.25-29.
3. Дутова, С.В. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований / С.В. Дутова, Ю.В. Саранчина, М.Р. Карпова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т.17, №4. – С. 199-207.
4. А.Н.Закирова, Н.Э.Закирова Экспрессия провоспалительных цитокинов при стабильной стенокардии. Кардиосоматика. 2013. Том 4. № 1. С.20-23.
5. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В., Хардикова С.А. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(4):260-268.
6. Чумакова С.П., Уразова О.И., Денисенко О.А., Винс М.В., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Невская К.В., Гладковская М.В., Чурина Е.Г. Цитокины в механизмах регуляции моноцитопозеза при ишемической болезни сердца. Гематология и трансфузиология. 2022;67(4):511-524.
7. Шлык, И.Ф. Цитокиновый профиль и состояние эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца и различным исходом коронарного шунтирования / И.Ф. Шлык // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019 – Т.26, № 5. – С. 96-104.