



Ганиева Шахзода Шавкатовна

Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

ЮРАК-ҚОН ТОМИР СИНТРОПИЯСИДА ИММУН-ЯЛЛИҒЛАНИШ МАРКЕРЛАРИ

Ганиева Шахзода Шавкатовна

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

IMMUNO-INFLAMMATORY MARKERS OF CARDIOVASCULAR SYNTROPY

Ganieva Shakhzoda Shavkatovna

Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: doctor.ganieva@gmail.com

Резюме. Мақолада муаллиф томонидан юрак-қон томир синтропиясини таъкил этувчи гипертензия ва юрак ишемик касалликлариди эндотелиал шикастланиш омиллари ўрганилган. Эндотелиал дисфункциянинг белгиси бўлган цитокинлар IGF-I, VEGF, TGF-β1 ва қон зардобидидаги прокальцитон аниқланган. VEGF концентрацияси юқори бўлган беморларда, артериал гипертензия фониди юрак ишемик касаллиги, миокард гипертрофиясини ривожланиши хавфи юқори эканлиги тадқиқот давомида тасдиқланган.

Калим сўзлар: Юрак қон-томир касалликлари, юрак ишемик касаллиги, артериал гипертензия, цитокинлар, иммунологик маркерлар.

Abstract. In the article, the author studied the factors of endothelial damage in hypertension and coronary heart disease, which constitute cardiovascular syntropy. Cytokines that are markers of endothelial dysfunction are IGF-I, VEGF, TGF-β1 and procalcitonin of the blood serum. The study found that patients with elevated VEGF levels have a high risk of developing and progressing cardiovascular pathology, namely fibrosclerosis and myocardial hypertrophy on the background of arterial hypertension, regardless of its severity.

Keywords: cardiovascular diseases, coronary heart disease, arterial hypertension, cytokines, immunological markers.

Введение. Кардиоваскулярные заболевания, особенно ишемическая болезнь сердца (ИБС), становятся эпидемически значимыми и для азиатских стран [1,3].

В клинической практике давно обозначена проблема множественных сочетанных заболеваний. До 80% бюджета здравоохранения развитых стран расходуется на пациентов с четырьмя и более заболеваниями. Однако только та часть сочетанных болезней, которая имеет общую генетическую основу и сходный патогенез, относится к синтропиям, болезням «притяжения», «взаимной склонности» («attraction»). Среди них – сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), объединяемые понятием сердечно-сосудистого континуума [2].

Лабораторные биомаркеры с интересом рассматриваются как инструменты прогностической стратификации. За последние годы в этом отношении было оценено более 100 новых биомаркеров, опубликовано более 4000 клинических исследований. Оценка прогностической точности нового сердечно-сосудистого биомаркера очень сложна. Согласно принципам доказательной ла-

бораторной медицины, биомаркер должен не только быть независимым предиктором результата в моделях множественной регрессии, но и влиять на ведение пациента, что является предпосылкой экономической эффективности [4].

Цель исследования: определение информативных иммунологических индикаторов ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.

Материалы и методы исследования: В исследование были включены 234 пациентов среднего возраста, средний возрастной показатель которых составлял 52,4±1,27 лет.

Верификацию артериальной гипертензии (АГ) проводили по требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), классифицировали по международной классификации болезней (МКБ-10).

При этом придерживались классификации АСС/АНА Hypertension Guidelines (2017).

Критериями включения являлись больные в возрасте от 45 до 59 лет с диагнозом гипертоническая болезнь (ГБ), ИБС, стабильная стенокар-

дия напряжения (ССН) подтвержденными клиническими и лабораторно-инструментальными методами, госпитализированные в стационар.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, наличию факторов риска ССЗ.

Критериями исключения из исследования были пациенты с острым инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, острыми инфекционными заболеваниями, миокардитом и кардиомиопатиями, хронической почечной и печеночной недостаточностью, легочной гипертензией, врожденными и приобретенными пороками сердца, системными заболеваниями, онкологическими и гематологическими заболеваниями.

Исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Распределение пациентов по группам для проведения исследования проводилось следующим образом:

- в 1-группу включили 64 больных с гипертонической болезнью (ГБ) I стадия, I-степени, риск II;

- во 2-группу включили 52 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС): стабильная стенокардия напряжения (ССН), II функциональный класс (ФК), ГБ 2-стадии, 2-степени, риск III;

- 3-группу составили 58 больных с ИБС: ССН, III ФК, ГБ 3-стадии, 3-степень, риск IV;

- контрольную группу составили 60 практически здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии. Всем больным наряду с необходимыми функциональными (ЭКГ, ЭХОКГ, коронароангиография, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография грудной клетки. Лабораторно было проведено исследование по изучению белкового, липидного и углеводного спектра крови, коагулограмма, цитокинов и факторов роста в сыворотке крови.

Результаты и их обсуждение.

Иммунологические показатели крови при сердечно-сосудистой синтропии имели тенденцию к пропорциональному увеличению концентрации всех цитокинов по нарастанию тяжести заболевания: у пациентов 1-й группы наблюдалось увеличение IL-17A в 1,3 раза по

сравнению с контрольной группой, IL-1 β в 1,25 раза, однако содержание других цитокинов практически не отличались от контрольных показателей. У пациентов 2-й группы было обнаружено увеличение уровня IL-17A (99,9 \pm 2,71 пг/мл) в 2 раза по сравнению с контролем (49,9 \pm 2,65 пг/мл), в то время как комплемент C3 увеличился в 1,4 раза, в 3-группе IL-17A увеличился в 2 раза, IL-6 и C3 - в 1,5 раза. Было установлено, что увеличение уровня цитокинов пропорционально прогрессированию тяжести заболевания доказывает патогенетическую значимость иммунологических изменений при патологии сердечно-сосудистой системы (табл. 1).

При изучении факторов роста IGF-1, VEGF-A и TGF-1 β установлено повышение уровня IGF-1 у пациентов 3-й группы до 134,0 \pm 0,05 против данных 1-й и 2-й группы, 127,7 \pm 2,59 и 124,8 \pm 2,18 соответственно (табл.2).

Повышение концентрации IGF-I при ИБС можно рассматривать как механизм активации процессов повреждения и защиты сосудистой стенки и как показатель "нестабильности атеросклеротических бляшек", а значит повышенного риска исхода в инфаркт миокарда.

С учетом патогенетических механизмов развития ГБ и её прогрессии в ИБС, было проведено определение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у отобранных для исследования групп пациентов. В результате установлено повышение уровня VEGF у пациентов 3-й группы до 318,7 \pm 16,52 пг/мл по сравнению показателей пациентов 1-й и 2-й группы, 95,9 \pm 7,1 нг/мл и 193,8 \pm 0,05 нг/мл (p<0,001-0,05). В 3 группе показатель был достоверно повышен в 3,6 раза, во 2 группе в 2,4 раза, что свидетельствовало о глубоких патогенетически значимых изменениях и тяжести эндотелиального поражения.

В результате корреляционного анализа была определена взаимосвязь иммунологических показателей с диаметром коронарных артерий: комплемент C3 r=-0,56 и IL-17A r=-0,62 показали сильную отрицательную связь, прокальцитонин r=0,28, TNF- α r=0,22, VEGF-A r=0,35 имели слабые и средние положительные связи с диаметром коронарных сосудов (рис. 1).

Таблица 1. Цитокиновый статус при кардиоваскулярной синтропии

Цитокины	1-группа (n=64)	2-группа (n=52)	3-группа (n=58)	Контрольная группа (n=60)
IL-1 β , пг/мл	54,1 \pm 1,97**	58,2 \pm 2,07**	67,5 \pm 0,89***	43,2 \pm 1,57
IL-6, пг/мл	31,0 \pm 13,8*	35,8 \pm 0,84***	45,2 \pm 0,86***	29,8 \pm 0,59
IL-17A, пг/мл	62,8 \pm 1,61**	99,9 \pm 2,71***	105,5 \pm 1,08***	49,9 \pm 2,65
TNF- α , пг/мл	32,1 \pm 1,89*	50,2 \pm 1,0**	50,4 \pm 1,74**	30,2 \pm 1,17
C3, нг/мл	53,2 \pm 5,4*	68,2 \pm 2,07***	73,0 \pm 1,15***	50,2 \pm 1,34

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контролю (*P<0,05; **0,01; *** - 0,001)

Таблица 2. Иммунологические факторы роста и повреждения в прогрессии артериальной гипертензии в ишемическую болезнь сердца

Показатели крови	1-группа n=64	2-группа n=52	3-группа n=58	Контрольная группа
IGF-1	127,7±2,59	124,8±2,18	134,0±0,05*	120,9±1,44
VEGF-A	95,9±7,1*	193,8±0,05***	318,7±16,52***	88,4±1,61
TGF-1β	21,9±1,84	25,2±0,05*	20,8±0,90	22,7±1,52

Примечание: * Значения достоверны по отношению к 3-й группе (*P<0,05; **0,01;*** - 0,001)

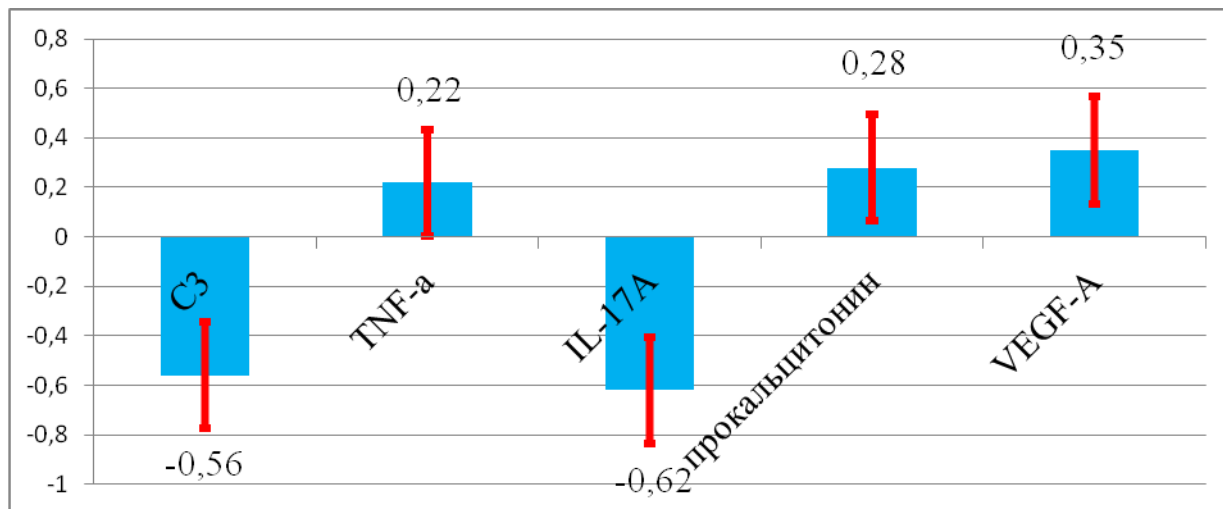


Рис 1. Корреляционный анализ цитокинов и диаметра коронарных артерий при ИБС

Наличие обратно пропорциональных отношений между концентрацией комплемента C3, IL-17A с диаметром коронарных артерий свидетельствует о диагностической значимости данных цитокинов при эндотелиальном повреждении и указывает на высокий риск атеротромбоза.

При проведении дуплексного ангиосканирования сонных артерий у 41 пациента (23,6%) были определены признаки атеросклероза общей сонной артерии и значимого нарастания толщины КИМ. Данное состояние в 1-группе наблюдалось у 12 (18,7%), во 2-группе у 13 (24,6%), а в 3-группе 16 (27,6%) пациентов. По результатам корреляционного анализа толщины КИМ и иммуновоспалительных факторов с фибриногеном крови $r=0,38$ и креатинином $r=0,36$

выявлена средняя положительная связь, с прокальцитонином $r=0,52$ и IL-6 $r=0,64$ достоверная сильная положительная связь (рис. 2). Результаты значимых корреляционных взаимосвязей между концентрацией прокальцитонина и провоспалительного цитокина IL-6, которые являются медиаторами системной воспалительной реакции, указывают на то, что воспалительный процесс стенки кровеносного сосуда преобладает в процессах атеросклероза и атеротромбоза.

В зоде корреляционного анализа иммунологических факторов роста IGF-1, TGF-β1, VEGF-A с цитокинами IL-1β, IL-6, IL-17A, TNF-α, фракцией выброса левого желудочка и массой миокарда левого желудочка были определены следующие взаимосвязи (рис.3).

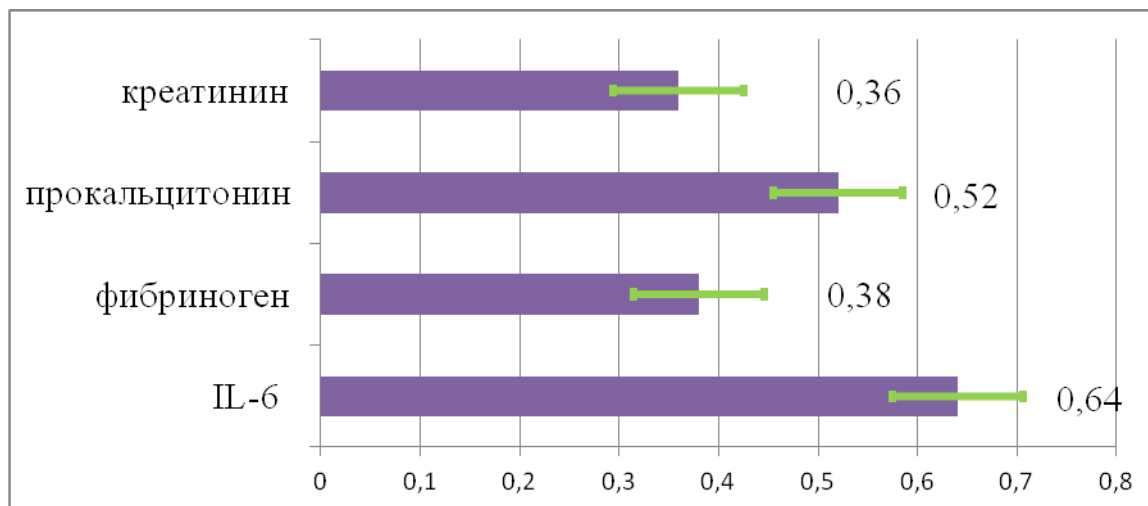


Рис. 2. Корреляционный анализ иммуновоспалительных маркеров и толщины КИМ общей сонной артерии

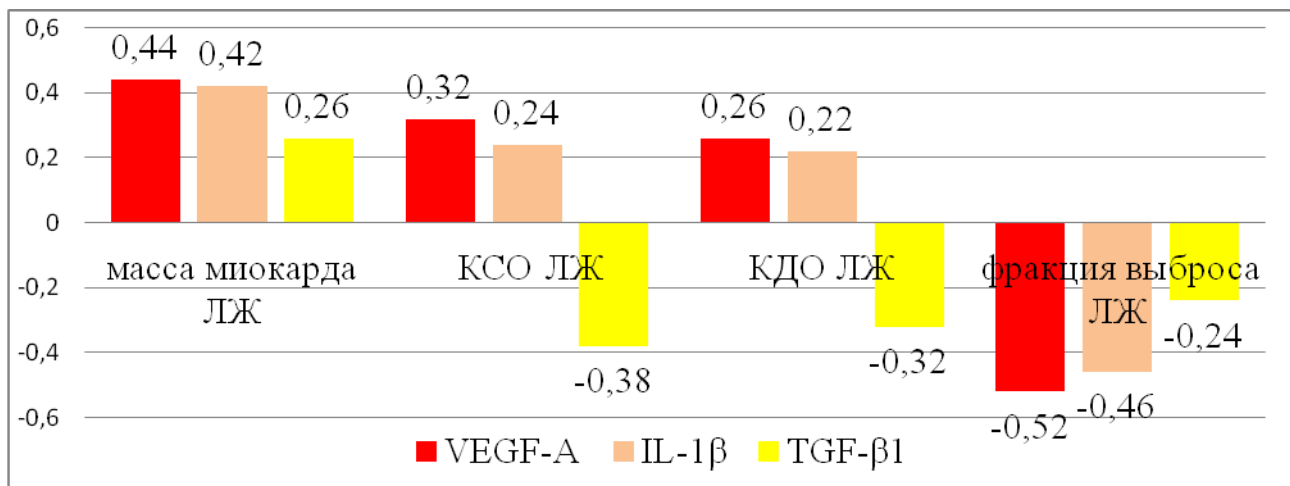


Рис. 3. Корреляционный анализ иммунологических факторов роста, цитокинов и гемодинамических показателей

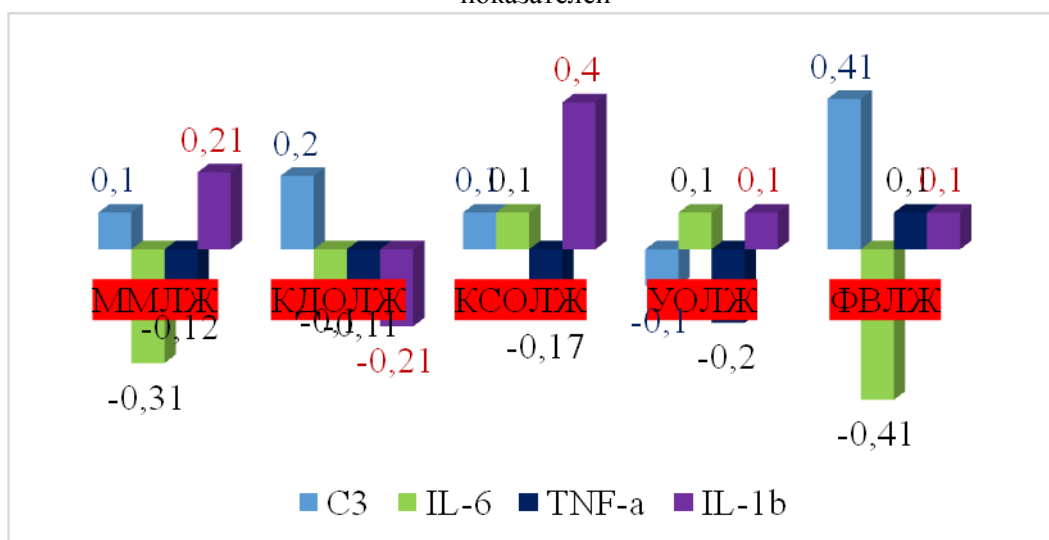


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь ЭХОКГ показателей и цитокинов при ИБС

Увеличение концентрации VEGF-A и IL-1β, сильные положительные корреляционные связи с КСО, КДО и массой миокарда левого желудочка, сильные отрицательные связи с фракцией выброса левого желудочка при ИБС указывают на высокий риск развития дисфункции левого желудочка сердца. Между VEGF-A и массой миокарда ЛЖ $r=0,44$, а также между фракцией выброса ЛЖ $r=-0,52$ получены достоверные и прогностически значимые результаты. IL-1β имел также сильную положительную связь $r=0,44$ с массой миокарда ЛЖ и отрицательную с фракцией выброса ЛЖ $r=-0,46$. Вышеуказанные индикаторы свидетельствуют о риске развития дисфункции левого желудочка. ЭХОКГ показатели ЛЖ показали заметные отрицательные связи между ММЛЖ и ИЛ-6 $r=-0,31$, высокую отрицательную связь между ФВЛЖ и ИЛ-6 $r=-0,41$. При этом КСО ЛЖ имеет высокую положительную связь с ИЛ-1 $r=0,40$, а ФВЛЖ имеет высокую положительную зависимость с концентрацией С3 в сыворотке крови $r=0,41$ (рис.4). Следовательно, ФВЛЖ снижается при повышении ИЛ-6, а КСО ЛЖ повышается при повышении в крови ИЛ-1β,

оба цитокина являются провоспалительными и показывают роль иммунного воспаления на уровне сердца и сосудов при ИБС. В ходе анализа установлено, что уровень САД напрямую зависит от концентрации фибриногена $r=0,30$ и противоположно зависит от концентрации прокальцитонина $r=-0,3$ и ИЛ-6 $r=-0,26$. При этом также выявили заметную положительную связь ЧСС с креатинином в крови $r=0,35$. Установленные связи показывают вклад синдрома воспаления (иммунного) в прогрессировании АГ, а точнее индикаторами прогрессии АГ в ИБС являются креатинин, фибриноген, прокальцитонин и ИЛ-6 (рис.5).

Таким образом, выявленные на основании корреляционного анализа взаимосвязи изученных параметров крови и функциональных исследований сердца, указывают на роль синдрома воспаления в прогрессии АГ в ИБС. При этом развитие реструктуризации сердца диктует о необходимости разработки иммунологических и биохимических индикаторов прогноза прогрессии АГ в ИБС у лиц среднего возраста.

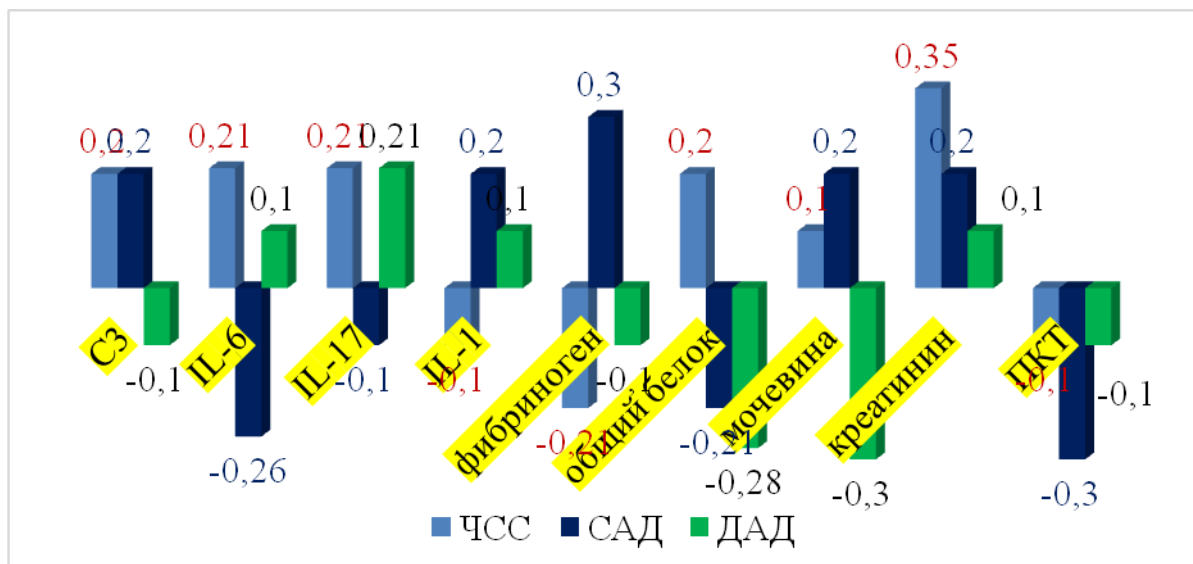


Рис. 5. Корреляционная взаимосвязь иммуно-биохимических показателей при ИБС

Выводы. Установлено, что предикторами развития ишемической болезни сердца у пациентов с артериальной гипертензией являются повышенные уровни креатинина, фибриногена, прокальцитонина и IL-6 в крови. Эти показатели были повышены у пациентов с атеросклерозом сонных артерий, выявленным с помощью дуплексного ангиосканирования, наряду с патологическими изменениями липидного спектра. Выявление сильной положительной корреляционной связи между липопротеидами низкой плотности, прокальцитонином, IL-6 и комплексом интима-медиа (КИМ) сонных артерий доказывает, что атеросклеротические изменения сосудов протекают на фоне деструктивных воспалительных процессов с экспрессией провоспалительных цитокинов и медиатора системного воспалительного ответа – прокальцитонина. При ишемической болезни сердца была выявлена значимая положительная корреляционная связь концентрации VEGF-A и IL-1 β , с увеличением массы миокарда левого желудочка и диаметра левого желудочка, на фоне сильной отрицательной связи с фракцией выброса левого желудочка. Эти показатели указывают на риск развития дисфункции левого желудочка. Повышение концентрации комплемента C3, IL-17 было обратно пропорционально с диаметром коронарных сосудов, что указывает на высокий риск эндотелиального поражения и атеротромбоза коронарных сосудов.

Литература:

- Искаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний // Медицина и экология. 2017. №2 (83). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy>
- Макеева О.А., Слепцов А.А., Кулиш Е.В., Барбараш О.Л., Мазур А.М., Прохорчук Е.Б., Чеканов Н.Н., Степанов В.А., & Пузырев В.П.

(2015). Геномное исследование коморбидности сердечно-сосудистого континуума. Acta Naturae (русскаяязычная версия), 7 (3 (26)), 99-110.

3. Наврузова Ш.И. (2022). Диагностическое Значение Показателей Клеточного Иммуитета При Артериальной Гипертензии. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 3(2), 421-426. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/4FXQ9>

4. Чаулин А.М. Сердечные тропонины как биомаркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний // The Scientific Heritage. 2021. №70-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/serdechnye-troponiny-kak-biomarkery-riska-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy>

5. Ansari WM, Humphries SE, Naveed AK, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on proinflammatory/anti-inflammatory cytokine imbalance in premature coronary artery disease. Postgrad Med J. 2017;93(1098):209–214. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134167.

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИНТРОПИИ

Ганиева Ш.Ш.

Резюме. В статье автором изучены факторы эндотелиального повреждения при гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, составляющих кардиоваскулярную синтропию. Цитокинами, являющимися маркерами эндотелиальной дисфункции представлены IGF-I, VEGF, TGF- β 1 и прокальцитонин сыворотки крови. В исследовании установлено, что у пациентов с повышенным уровнем VEGF высокий риск развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии, а именно фибросклерозирования и гипертрофии миокарда на фоне артериальной гипертензии независимо от степени его тяжести.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, цитокины, иммунологические маркеры.