

ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ**О.В. Смалюх**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова: прозапальні цитокіни, запалення, гострий коронарний синдром.

Буковинський медичний вісник. 2022. Т. 26, № 2 (102). С. 32-35.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXVI.2.102.2022.6

E-mail:
dr.bilinska.elena@gmail.com

Резюме. В основі патогенезу гострого коронарного синдрому лежать процеси атеросклерозу коронарних артерій та атеротромбозу, що супроводжуються пошкодженням покриття нестабільної атеросклеротичної бляшки та, у подальшому, тромбоутворенням. Ішемія міокарда ініціює місцеву та системну запальну відповідь з вивільненням прозапальних цитокінів, які запускають каскад реакцій, сприяючи поглибленню ураження кардіоміоцитів. Саме тому надзвичайно важливим є з'ясування активності прозапальних цитокінів у хворих на гострий коронарний синдром.

Мета дослідження. Дослідити показники прозапальних цитокінів у хворих на гострий коронарний синдром.

Матеріал і методи. Обстежено 33 хворих на гострий коронарний синдром, а саме з нестабільною стенокардією, що перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Серед обстежених було 12 (36%) чоловіків та 21 (64%) жінка, середній вік - 68,5±2 роки. Пацієнти отримували лікування згідно із сучасними протоколами щодо надання медичної допомоги особам із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST та рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Хворим проводили загальноклінічні та інструментальні методи обстеження, визначали (при надходженні на стаціонарне лікування) показники прозапальних цитокінів у сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

Результати дослідження. Встановлено, що в пацієнтів із гострим коронарним синдромом показники прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1β, інтерлейкін-6, інтерлейкін-17, фактор некрозу пухлин-α) перевищують значення практично здорових осіб майже у два рази ($p < 0,01$).

Висновки. У хворих на гострий коронарний синдром наявне достовірне ($p < 0,01$) підвищення показників прозапальних цитокінів, що вказує на безпосередню участь запалення в патогенезі патологічного процесу і вимагає відповідної корекції лікувальної тактики.

PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME**О.В. Smaliukh**

Key words: pro-inflammatory cytokines, inflammation, acute coronary syndrome.

Bukovinian Medical Herald. 2022. V 26, № 2 (102). P. 32-35.

Resume. The pathogenesis of acute coronary syndrome is based on the processes of atherosclerosis of coronary arteries and atherothrombosis, accompanied by the destruction of non-stable atherosclerotic plaque coating and, in the future, by thrombosis. Myocardial ischemia initiates local and systemic inflammatory responses with the release of pro-inflammatory cytokines, which trigger a cascade of reactions, contributing to the more profound damage to cardiomyocytes. That is why it is extremely important to determine the activity of proinflammatory cytokines in patients with acute coronary syndrome.

The aim of the work. To investigate the indices of pro-inflammatory cytokines in patients with acute coronary syndrome.

Materials and Methods. 33 patients with acute coronary syndrome, namely with unstable angina pectoris, who underwent inpatient treatment in the cardiology department of the Lviv hospital for emergency medicine, were examined. The patients were 12 (36%) males and 21 (64%) females, with an average age of 68.5±2 years. The patients received treatment according to modern protocols for medical care for patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation and

recommendations of the European Heart Association. The control group consisted of 20 practically healthy individuals of the same age and status. The patients were subjected to general clinical and instrumental examination methods, proinflammatory interleukins in serum enzyme-linked immunosorbent assay (on admission for hospital treatment).

Results of the research. *It was found that in patients with acute coronary syndrome, pro-inflammatory cytokines (interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-17, tumor necrosis factor-alpha) exceed the values of almost healthy individuals by almost 2 times ($p < 0.01$).*

Conclusion. *In patients with acute coronary syndrome, there is a significant ($p < 0.01$) increase in pro-inflammatory cytokines, which indicates the direct involvement of inflammation in the pathogenesis of the pathological process and requires appropriate correction of treatment tactics.*

Вступ. Атеросклероз є безпосередньою причиною артеріального тромбозу, що призводить до гострих оклюзійних серцево-судинних подій. Тромбоз при атеросклерозі зазвичай виникає внаслідок розриву фіброзної покритишки атеросклеротичної бляшки, меншою мірою – внаслідок поверхневої ерозії ендотелію. Розриви атеросклеротичних бляшок переважно пов'язані з їх ремоделюванням та процесами запалення. Такі бляшки характеризуються збільшенням розміру багатого ліпідами некротичного ядра, наявністю стоншеної та збідненої колагеном фіброзної покритишки, мікрокальцифікацією. Вони вважаються уразливими бляшками або бляшками високого ризику. Виявлення таких бляшок може допомогти у прогнозуванні ризику гострих оклюзійних подій. Маркери системного запалення є найбільш логічними формами потенційних біомаркерів, які дають змогу передбачити наявність уразливих бляшок [1]. Серед них провідне місце посідають прозапальні цитокіни, які відіграють важливу роль у патогенезі і перебігу гострого коронарного синдрому (ГКС) та асоціюються із серйозними несприятливими серцево-судинними подіями [2, 3, 4].

Дестабілізації атеросклеротичної бляшки та, відповідно, виникненню інфаркту міокарда сприяють різні класи цитокінів (інтерлейкіни, фактори некрозу пухлин, хемокіни, адипокіни, інтерферони). Провідну роль відіграють інтерлейкін-1 (ІЛ-1) і фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), які провокують нестабільність атеросклеротичної бляшки, сприяють агрегації тромбоцитів, апоптозу кардіоміоцитів і патологічному ремоделюванню міокарда. Важливе прогностичне значення у хворих на ГКС мають також адипонектин, інтерферон- γ та, зокрема, інтерлейкін-6 (ІЛ-6) [4, 5, 6]. Розуміння унікальних характеристик, що супроводжують взаємодію кожного цитокіна і цитокінового рецептора, сприяє з'ясуванню сигнальних шляхів дестабілізації бляшки і може визначити майбутні стратегії лікування для покращення прогнозу пацієнтів із ГКС [5].

Експериментальні та клінічні дані свідчать, що інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) сприяє запаленню і як системний фактор, і на локальному рівні – у самій судині. ІЛ-1 β можуть виробляти клітини внутрішньої

судинної стінки, а також лейкоцити. Місцеві подразники в бляшці сприяють утворенню активного ІЛ-1 β шляхом дії молекулярного каскаду, так званого інфламасому. Припускають, що заходи, які перешкоджають дії ІЛ-1 β , можуть запобігти серцево-судинним подіям та відкрити нову еру протизапальної терапії атеросклерозу [7].

Таким чином, детальне вивчення вмісту цитокінів у крові хворих на ГКС, їх зв'язку з тяжкістю перебігу хвороби та ризиком виникнення подій є вкрай важливим щодо покращення прогнозу цієї категорії пацієнтів [2, 3].

Мета дослідження. Дослідити показники прозапальних цитокінів у хворих на гострий коронарний синдром.

Матеріал і методи. Обстежено 33 хворих на гострий коронарний синдром, а саме з нестабільною стенокардією, що перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Серед обстежених було 12 (36%) чоловіків та 21 (64%) жінка, середній вік яких склав 68,5 \pm 2 роки. Хворі отримували лікування згідно із сучасними протоколами щодо надання медичної допомоги пацієнтам із ГКС без підйому сегмента ST та рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів. У дослідженні не брали участі хворі з тяжкою серцевою, нирковою, печінковою недостатністю, онкологічними захворюваннями. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Дослідження схвалено комітетом біоетики та проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації.

Хворим (при надходженні на стаціонарне лікування) проводили загальноклінічні та інструментальні методи обстеження, визначали показники прозапальних цитокінів у сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Статистична обробка отриманих результатів здійснена з допомогою програми Microsoft Excel та Statistica 6.0 методом статистичного аналізу з визначенням t-критерію Стьюдента. Дані відображені як $M \pm SD$, де M – середня арифметична величина, SD – середнє відхилення; різницю між групами вважали достовірною при значеннях $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. При

Оригінальні дослідження

надходженні на лікування у хворих спостерігався типовий біль за грудниною стискаючого, пекучого характеру, з іррадіацією в ліву руку, плече або без неї. Згідно з даними ЕКГ, спостерігали зміни з боку сегмента ST (без ознак його підйому), зубця Т, або ж нормальну ЕКГ, поряд із негативними значеннями серцевих тропонінів – біомаркерів некрозу міокарда. Середня ЧСС у хворих при надходженні – 89,2 уд/хв, середній АТ – 156/92 мм рт. ст. Середня тривалість ішемічної хвороби серця – 8,3±1,3 року. При зборі анамнестичних даних найчастіше виявляли такі фактори ризику: артеріальну гіпертензію, надлишкову масу тіла, шкідливі звички, професійні шкідливості, дисліпідемію, порушення толерантності до глюкози; у більшості хворих було поєднання кількох факторів ризику.

При аналізі результатів дослідження виявлено, що у хворих на ГКС, а саме нестабільною стенокардією,

середні значення показників прозапальних цитокінів достовірно перевищують відповідні практично здорових осіб (табл.), що наглядно представлено на рисунку.

Таблиця

Показники цитокінів у хворих на гострий коронарний синдром (M±SD)

Показники	Хворі на ГКС (n=33)	Контрольна група (n=20)
ФНП-α, пг/мл	1,55±0,73*	0,72±0,66
ІЛ-1β, пг/мл	5,75±1,18*	3,2±0,84
ІЛ-6, пг/мл	7,88±2,36*	4,04±1,65
ІЛ-17, пг/мл	14,83±5,91*	8,66±3,11

Примітка. * - достовірність різниці між показниками хворих на ГКС та особами контрольної групи (p<0,01).

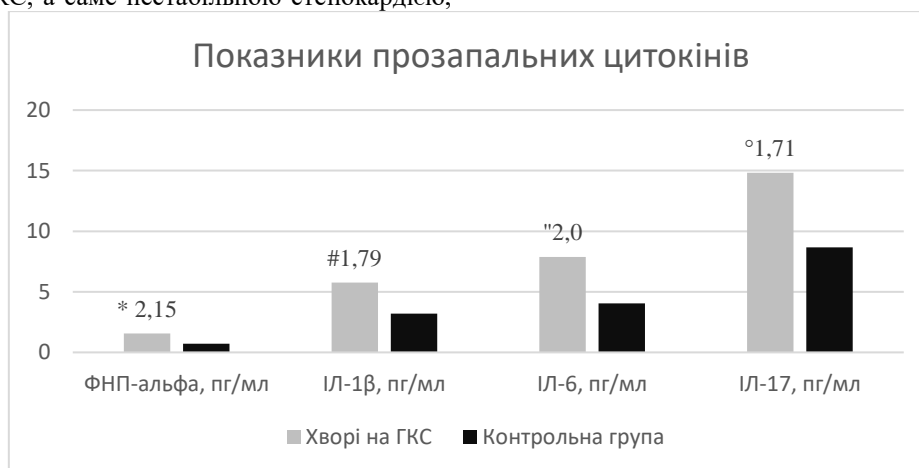


Рис. Показники прозапальних цитокінів у хворих на гострий коронарний синдром

Примітка. Середні значення показників хворих на ГКС достовірно (p<0,01) перевищують відповідні в осіб контрольної групи: * - у 2,15 раза; # - в 1,79 раза; " - у 2,00 раза; ° - в 1,71 раза.

Як видно з таблиці (представлено на рис.), значення ФНП-α перевищували показники контрольної групи у 2,15 раза (p<0,01), ІЛ-1β – в 1,79 раза (p<0,01). Рівні ІЛ-6 були більші від показників практично здорових осіб у 2 рази (p<0,01), а ІЛ-17 - в 1,71 раза (p<0,01). Таким чином виявлено, що значення інтерлейкінів у хворих перевищує значення показників контрольної групи близько у два рази чи менше (p<0,01). Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Panga Н. у результатах своїх досліджень продемонстрував, що у хворих на гострий коронарний синдром були значно підвищені рівні ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α, прокальцитоніну та С-реактивного протеїну.

В іншому дослідженні (Senguttuvan N.B. et al., 2019) спостерігали за 60 хворими на ГКС з підйомом сегмента ST та 60 хворими на ГКС без підйому сегмента ST. Сироваткові значення ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18, ФНП-α були достовірно вищі у хворих на ГКС порівняно з контрольною групою. При цьому рівні ІЛ-10 суттєво не відрізнялися у групах хворих на ГКС з підйомом та без підйому сегмента ST.

Висновки. У хворих на гострий коронарний синдром наявне достовірне (p<0,01) підвищення показників прозапальних цитокінів, що вказує на безпосередню участь запалення в патогенезі патологічного процесу і вимагає відповідної корекції лікувальної тактики.

Отримані нами результати вказують на доцільність проведення подальших досліджень – з метою визначення прогностичної цінності значень прозапальних цитокінів щодо ризику виникнення ускладнень у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (нестабільною стенокардією) на госпітальному етапі лікування та у віддалений період.

Список літератури

- Shah PK. Biomarkers of plaque instability. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(12):547. DOI: 10.1007/s11886-014-0547-7.
- Yu K, Yang B, Jiang H, Li J, Yan K, Liu X, et al. A multi-stage association study of plasma cytokines identifies osteopontin as a biomarker for acute coronary syndrome risk and severity. *Sci Rep.* 2019;9:5121. DOI.org/10.1038/s41598-019-41577-4.
- Kosmas CE, Silverio D, Sourlas A, Montan PD, Guzman

E, Garcia MJ. Anti-inflammatory therapy for cardiovascular disease. 2019;7(7):147. DOI: 10.21037/atm.2019.02.34.

4. Kristono GA, Holley AS, Lakshman P, Brunton-O'Sullivan MM, Harding SA, Larsen PD, et al. Association between inflammatory cytokines and long-term adverse outcomes in acute coronary syndromes: A systematic review. *Heliyon*. 2020;6(4):e03704. DOI.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03704.

5. Mourouzis K, Oikonomou E, Siasos G, Tsalamadris S, Vogiatzi G, Antonopoulos A, et al. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes. *Curr Pharm Des*. 2020;26(36):4624-47. DOI: 10.2174/1381612826666200413082353.

6. Clarke R, Valdes-Marquez E, Hill M, Gordon J, Farrall M, Hamsten A, et al. Plasma cytokines and risk of coronary heart

disease in the PROCARDIS study. *Open Heart*. 2018;5:e000807. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000807.

7. Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(18):2278-89. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.028.

8. Pang H, Zhang C, Liu F, Gong X, Jin X, Su C. Reduced thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and enhanced proinflammatory cytokines in acute coronary syndrome. *Med Intensiva*. 2017;41(8):475-82. DOI: 10.1016/j.medint.2016.10.008.

9. Senguttuvan NB, Subramanian A, Agarwal G, Mishra S, Bahl VK. Association of cytokines IL6, IL10, IL18, TNF α in acute coronary syndrome. *J Cardio Vasc Med*. 2019;5:1-9.

Відомості про автора

Смалюх О.В. – канд.мед.наук, асистент кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького, м. Львів Україна.

Information about the author

Smaliukh O.V. – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Family Medicine, Faculty of Post-Graduate Studies of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Надійшла до редакції 13.05.22

Рецензент – проф. Глашук Т.О.

© О.В. Смалюх, 2022