

УДК 616.12-009.72.004.67-036:612.591:577.112:616-097

**Н.П. Приходько**

## ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ, ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО ОБМІНУ ТА РІВНЯ АУТОАНТИТІЛ ДО БІЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКУ 60 У ХВОРИХ НА ПРОГРЕСУЮЧУ СТЕНОКАРДІЮ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»  
кафедра внутрішньої медицини №1  
(зав. – к. мед. н., проф. Є.О. Воробійов)  
м. Полтава

**Ключові слова:** прогресуюча стенокардія, аутоантитіла до білка теплового шоку 60, цитокіни  
**Key words:** progressive angina, autoantibody to heat shock proteins, cytokines

**Резюме.** С целью определения особенностей индивидуальных патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы у больных прогрессирующей стенокардией обследовали 25 больных прогрессирующей стенокардией. По результатам иммуноферментного анализа установлены провоспалительные изменения в следующей последовательности: средняя:  $M \pm$  стандартная ошибка: SEM; стандартное отклонение: SD; доверительные интервалы для средней: 95% CI, медиана: Med; нижние и верхние квартили: Q. Для больных прогрессирующей стенокардией характерно снижение аутоантител к белку теплового шока 60 {79,61±13,17; 65,83; (52,44-106,79); 64,4; (35,70-82,20);  $P_{Mw}$  за Mann-Whitney = 0,034}, частного от деления уровня шапероновых аутоантител к уровню С-реактивного протеина; интерлейкина-10 к уровню С-реактивного протеина с одновременным повышением уровня СРБ {12,15±0,90; 4,48; (10,30-14,00); 14,60; (11,35-14,95);  $P_{Mw}$ =0,0001;} и интерлейкина-10 {84,90±26,97; 134,86;(29,24-140,57); 25,10; (3,55-138,70);  $P_{Mw}$ =0,034}. Определены половые отличия уровня аутоантител к белку теплового шока 60, частного от деления уровня шапероновых аутоантител на произведение ИЛ-10 и СРБ, которые были существенно выше у женщин, в отличие от мужчин.

**Summary.** To determine the characteristics of individual pathogenic mechanisms of cardiovascular system lesion 25 patients with progressive angina were investigated. According to the results of enzyme multiplied immunoassay, proinflammatory changes in the following medium were established:  $M \pm$  standard error: SEM; standard deviation: SD; confidence intervals for the average: 95% CI, median: Med; lower and upper quartiles: Q. Patients with progressing angina are characterized by reduction of autoantibodies to heat shock proteins 60 (79,61 ± 13,17; 65,83; (52,44-106,79); 64,4; (35,70-82,20);  $R_{mw}$  for Mann-Whitney = 0,034), the quotient of the level of autoantibody to heat shock proteins 60 to the level of C-reactive protein, interleukin-10 to the level of C-reactive protein with simultaneous increase of CRP (12,15 ± 0,90; 4,48; ( 10,30-14,00), 14,60; (11,35-14,95);  $R_{mw}$  = 0.0001;) and interleukin-10 (84,90 ± 26,97; 134,86; (29, 24-140,57) 25,10; (3,55-138,70);  $R_{mw}$  = 0,034). Sex differences of autoantibody levels to heat shock proteins 60, the quotient of the level of autoantibodies to heat shock proteins 60 as a product of IL-10 and CRP, which were significantly higher in women than in men were identified.

Серцево-судинні захворювання продовжують утримувати «пальму першості» серед причин смертності та інвалідизації населення України [5]. Особливу роль серед них відіграють ішемічна хвороба серця (ІХС) та безпосередньо про-

гресуюча стенокардія, як граничний стан між катастрофічним інфарктом міокарда та дещо контрольованою стабільною стенокардією. Тобто, прогресуюча стенокардія - це нещодавня дестабілізація попередньо стабільної стенокардії

і підвищення її функціонального класу принаймні до III протягом 1 місяця. Важливим завданням перед науковцями стоїть недопущення переродження такого тривожного стану, як прогресуюча стенокардія, в інфаркт міокарда. Тому визначення впливу цитокінів, аутоімунітету до шаперону 60, запальних процесів на ремоделювання серця, індивідуальний перебіг прогресуючої стенокардії [1-4] є актуальною проблемою кардіології.

Метою дослідження було визначити особливості індивідуальних патогенетичних механізмів ураження серцево-судинної системи у хворих на прогресуючу стенокардію.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження були 25 хворих на прогресуючу стенокардію (основна група), середній вік яких склав  $64,52 \pm 1,82; 9,08$  (середня  $\pm$  похибка; стандартна девіація), максимум – 81 рік, мінімум – 49 років. Кількість чоловіків, що взяли участь в обстеженні, становила 13 (52%) із 25. Середній вік чоловіків склав  $61,00 \pm 2,09; 7,53$  року, а жінок  $68,33 \pm 2,70; 9,36$  року. 10 (40%) хворих віком до 60 років, 10 (40%) похилого віку (60-74 років) та 5 (20%) старечого віку (75-84 років). Клінічна характеристика основної групи хворих: тривалість в анамнезі стенокардії у чоловіків дорівнювала  $5,15 \pm 1,62; 5,84$  року, а у жінок –  $4,91 \pm 1,26; 4,38$  року. У 24 (96%) хворих із 25 діагностували супутню гіпертонічну хворобу, в тому числі 6 (24%) II стадії та 18 (72%) III стадії. У 16 (64%) з 25 хворих відмічали постінфарктний кардіосклероз, з них 8 (50%) чоловіків та 8 (50%) жінок. У 5 (20%) осіб під час госпіталізації спостерігали гіпертонічний криз другого порядку. Хронічну серцеву недостатність визначали за критеріями та класифікацією Українського наукового товариства кардіологів: зокрема, у 3 (12 %) хворих спостерігалась хронічна серцева недостатність I ст. за М.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, II функціонального класу за NYHA, у 22 (88 %) – IIА ст., III функціонального класу за NYHA.

Контрольна група складалась із 35 практично здорових осіб (чоловіків та жінок), віком 22 - 58 років, у тому числі 10, у яких проводили визначення рівнів інтерлейкіну-10, С-реактивного білка та рівня аутоантитіл до білка теплового шоку 60, серед них 15 (36 %) жінок та 27 (64 %) чоловіків.

Обстеження хворих проводилось згідно зі стандартами України, що включали, окрім за-

гальноклінічних обстежень, детальний аналіз та співставлення морфометричних даних передсердь та шлуночків ехокардіографічно, результатів дослідження змін де- та реполяризації серця електрокардіографічно, стану коагуляційної та фібринолітичної властивостей крові, а також визначення рівнів інтерлейкіну-10, С-реактивного білка та рівня аутоантитіл до білка теплового шоку 60.

Ехокардіоскопічно вивчали систолічну функцію лівого шлуночка, стан клапанів, співвідношення гіпертрофії та дилатації порожнин серця. Комплексне ультразвукове обстеження серця проводили з використанням апарату "Sim-5000 plus" з механічним датчиком 3,5 МГц у положенні хворого на лівому боці за загальноприйнятою методикою [6]. Кінцево-діастолічний (КДО, мл) та кінцево-систолічний (КСО, мл) об'єми лівого шлуночка вимірювали за формулою L. Teicholtz [6, 7]. Фракцію викиду (ФВ, %) обчислювали як співвідношення різниці кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного об'ємів до кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка.

Імуноферментним методом досліджували рівень інтерлейкіну-10, С-реактивного білка, рівень аутоантитіл до білка теплового шоку 60. За допомогою набору реагентів ProCon IL-10 (С.-Петербург) для інтерлейкіну-10, hsCRP ELISA (США) для С-реактивного білка, Anti-Human Hsp60 (total) ELISA Kit (США) для аутоантитіл до білка теплового шоку 60.

Статистичний аналіз включав двовибірковий t-критерій Стьюдента для 2 незалежних вибірок варіабельностей з метою перевірки гіпотези за прийняття або виключення нульової гіпотези за рівність середніх (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., (1989-2004). Застосування t-критерію Стьюдента для 2 вибірок вважали коректним за рівності дисперсій, нормальності розподілу кількісної ознаки у незалежних групах порівняння. Нормальність розподілу варіацій перевіряли за значенням коефіцієнтів асиметрії й ексцесу, результатами однофакторного тесту Колмогорова-Смирнова з корекцією за Lilliefors, W тесту Shapiro-Wilks (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004). Якщо варіабельності не мали нормального розподілу, то використовували непараметричні методи статистики (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004), зокрема, Mann-Whitney U (MW) [1].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними ехокардіоскопічного дослідження хворих на прогресуючу стенокардію визначили різний ступінь ремоделювання серця, проте загальними проявами були збільшення кінцево-сistolічного та діастолічного розмірів і об'ємів лівого шлуночка, кінцево-діастолічного розміру лівого передсердя, товщини міжшлуночкової перегородки і задньої стінки лівого шлуночка, маси міокарда лівого шлуночка за Teicholz, зворотня закономірність спостерігалася для фракції викиду і ударного об'єму, індексу в порівнянні з контрольною групою ( $P < 0,05$  за Mann-Whitney U – за непараметричним розподілом варіабельностей та t-критерієм Стьюдента для 2 вибірок – за параметричним розподілом варіабельностей).

Серед обстежених хворих на прогресуючу стенокардію рівень аутоантитіл до білка теплового шоку 60 (Ashr60) був нижчим, ніж у контрольній групі (табл. 1).

Зниження аутоантитіл до білка теплового шоку 60 у хворих на прогресуючу стенокардію можна пояснити підвищенням рівня як СРБ, що має прозапальні та антиаутоімунні ефекти [14], так і інтерлейкіну-10 з його протизапальною спрямованістю [3].

Значення С-реактивного білка було істотно вищим у хворих на прогресуючу стенокардію у порівнянні з групою практично здорових осіб.

Рівень інтерлейкіну-10 у хворих на прогресуючу стенокардію був у понад 3,5 разу вищим, ніж у осіб контрольної групи.

Для хворих на прогресуючу стенокардію частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня С-реактивного протеїну була нижчою, ніж у контрольній групі (табл. 1), схожі зміни визначили за часткою від поділу рівня інтерлейкіну-10 до рівня С-реактивного протеїну

(табл. 1). Такі співвідношення свідчать про перевагу протизапальних, антиаутоімунних ефектів ІЛ-10.

Підвищення рівня прозапальних та протизапальних факторів спрямовано на оптимальний, неускладнений перебіг прогресуючої стенокардії.

При аналізі результатів обстеження хворих на прогресуючу стенокардію було виявлено, що рівень аутоантитіл до білка теплового шоку 60 був нижчий у чоловіків у порівнянні із жінками, що свідчить про більшу схильність останніх до аутоімунних процесів (табл. 2).

Визначено, що у чоловіків рівень ІЛ-10 істотно вищий у порівнянні із жінками.

Для хворих на прогресуючу стенокардію частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня ІЛ-10 у понад 3,5 разу більша у жінок, ніж у чоловіків. Частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл на добуток ІЛ-10 та СРБ також була суттєво вищою у жінок у порівнянні із чоловіками, що знову свідчить про більшу схильність останніх до аутоімунних процесів, оскільки рівень протизапальних, антиаутоімунних ефектів добутку ІЛ-10 та СРБ є більш низьким.

Результати нашого дослідження підтверджуються літературними даними інших дослідників про роль ремоделювання серцево-судинної системи [1], запалення та протизапального захисту [8-15], аутоімунітету до шаперонів [4,8,10,12] у патогенезі нестабільної стенокардії, зокрема, СРБ, інтерлейкіну-10, антитіл до шаперону 60. СРБ зумовлює прозапальний та антиаутоімунний ефекти [14].

Аутоімунітет до шаперонів бере активну участь у нестабільності атеросклеротичної бляшки [4,10,11], перебігу гострої ІХС, зокрема, нестабільної стенокардії [9,11,13,15] та інфаркту міокарда [8,9,15].

**Показники цитокинового обміну, змін рівня аутоантитіл до білка теплового шоку 60 у хворих на прогресуючу стенокардію та в контрольній групі практично здорових осіб (M± SEM; SD; 95% CI; Med; Q)**

Показники	Групи обстежених	
	основна підгрупа хворих на прогресуючу стенокардію (n=25)	контрольна група практично здорових осіб (n=10)
Аутоантитіла до білка теплового шоку 60 (Ashr60), нг/мл	79,61±13,17; 65,83; (52,44- 106,79); 64,4; (35,70-82,20); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,0001; Pmw=0,034;	108,18±13,84; 43,75; (76,88- 139,48); 94,15; (72,65-150,55); параметричний за Shapiro- Wilk Psw=0,201; гомогенний за Levene Plev=0,802; Pst=0,0001;
С-реактивний білок (СРБ), мг/л	12,15±0,90; 4,48; (10,30- 14,00); 14,60; (11,35-14,95); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,0001; Pmw=0,0001;	0,83±0,23; 0,73; (0,31- 1,35); 0,65; (0,20-1,38); параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,160; негомогенний за Levene Plev=0,006; Pst=0,0001;
Інтерлейкін-10 (ІЛ-10), пг/мл	84,90±26,97; 134,86; (29,24-140,57); 25,10; (3,55- 138,70); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,0001; Pmw=0,034;	23,92±9,83; 31,09; (1,68-46,16);12,15; (11,23- 19,50); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,0001;
Частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня С-реактивного протеїну (Ashr60/ СРБ), у.од.	14,27±5,64; 28,20; (2,63- 25,91); 5,07; (2,69- 8,36); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,0001; Pmw=0,0001;	348,02±107,55; 340,12; (104,71- 591,32); 591,32; (58,34-583,00); параметричний за Shapiro- Wilk Psw=0,131; негомогенний за Levene Plev=0,0001; Pst=0,013;
Частка від поділу рівня інтерлейкіну10 до рівня С-реактивного протеїну (ІЛ-10/СРБ), у.од.	10,85±4,03; 20,16; (2,53-19,18); 2,35; (0,27- 13,83); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,0001; Pmw=0,001;	51,03±13,16; 41,62; (21,25-80,80);45,71; (10,57- 90,50); параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,108; негомогенний за Levene Plev=0,0001; Pst=0,014;
Частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня добутку інтерлейкіну10 та С-реактивного білку {Ashr60/ (ІЛ-10*СРБ)}, у.од.	2,33±1,29; 6,44; (-0,32-4,99); 0,61; (0,04-1,68); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,0001; Pmw=0,0001;	24,65±8,92; 28,21; (4,48-44,83); 16,84; (2,60-41,67); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,028; негомогенний за Levene Plev=0,0001; Pst=0,034

Примітки: М – середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, 95% CI - 95% довірчі інтервали для середньої; Med – медіана; Q – нижні та верхні квартилі, Pmw – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двовибіркового t-тесту Стьюдента – тест Mann-Whitney (MW), Pks – значущість за тестом Kolmogorov-Smirnov, Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilks, Pst– різниця між групами за даними двовибіркового t-тесту Стьюдента для двох незалежних вибірок, Plev – показник гомогенності за тестом Levene

**Показники цитокинового обміну, змін рівня аутоантитіл до білка теплового шоку 60 у хворих на прогресуючу стенокардію в залежності від статі (M± SEM; SD; CI 95%; Med; Q)**

Показники	Хворі на прогресуючу стенокардію:	
	чоловіки (n=13)	жінки (n=12)
Аутоантитіла до білка теплового шоку 60, (Ashr60) нг/мл	52,65±6,73; 24,28; (37,98-67,32); 47,00; (31,80-73,30); параметричний за Shapiro-Wilk PSW=0,649; негомогенний за Levene Plev=0,002; Pst=0,044;	108,82±24,19; 83,81; (55,57-162,07); 77,85; (60,50-181,43); непараметричний за Shapiro-Wilk PSW=0,006;
Інтерлейкін-10 (ІЛ-10), пг/мл	125,47 ±47,00; 169,45; (23,07-227,86); 50,00; (4,75-175,15); непараметричний за Shapiro-Wilk PSW=0,002;	40,97±18,94; 65,62; (0,73-82,66); 3,80; (2,83-69,63); непараметричний за Shapiro-Wilk PSW=0,0001; Pmw=0,044;
Частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня добутку інтерлейкіну10 та С-реактивного білку (Ashr60/ІЛ-10), у.од.	6,32±2,59; 9,34; (0,67-11,96); 0,70; (0,22-11,02); непараметричний за Shapiro- Wilk PSW=0,001; Pmw=0,030;	22,67±9,08; 31,46; (2,68-42,66); 10,67; (1,29-25,04); непараметричний за Shapiro- Wilk PSW=0,001;
Частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня добутку інтерлейкіну10 та С-реактивного білку {Ashr60/(ІЛ-10*СРБ)}, у.од.	0,52±0,21; 0,77; (0,06-0,99); 0,06; (0,02-0,97); непараметричний за Shapiro- Wilk PSW=0,001;	4,30±2,61; 9,04; (-1,45-10,04); 1,01; (0,28-4,68); непараметричний за Shapiro- Wilk PSW=0,0001; Pmw=0,026;

П р и м і т к и : М – середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, 95% CI – 95% довірчі інтервали для середньої; Med – медіана; Q – нижні та верхні квартилі, Pmw – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двовибіркового t-тесту Стьюдента – тест Mann-Whitney (MW), Pks – значущість за тестом Kolmogorov-Smirnov, PSW – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilks, Pst – різниця між групами за даними двовибіркового t-тесту Стьюдента для двох незалежних вибірок, Plev – показник гомогенності за тестом Levene.

### ВИСНОВКИ

1. Для хворих на прогресуючу стенокардію характерне зниження аутоантитіл до білка теплового шоку 60 з одночасним підвищенням рівня як СРБ, що має прозапальні та антиаутоімунні ефекти, так і інтерлейкіну-10 з його протизапальною спрямованістю.

2. Підвищення рівня прозапальних та проти-запальних факторів спрямовано на оптимальний,

неускладнений перебіг прогресуючої стенокардії.

3. Рівень аутоантитіл до білка теплового шоку 60, частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл на добуток ІЛ-10 та СРБ була суттєво вищою у жінок у порівнянні із чоловіками, що свідчить про більшу схильність останніх до аутоімунних процесів.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобров В.О. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії / В.О. Бобров, С.К. Кулішов. – Полтава: Дивосвіт, 2004. – 240 с.

2. Гунько І.Н. Роль процессов свободно радикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений у больных с острым коронарным синдромом / И.Н. Гунько // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 5 (31) . – С. 138-141.

3. Дем'янець С.В. Роль протизапального інтерлейкіну-10 у патогенезі атеросклерозу / С.В. Дем'янець // Укр. кардіол. журнал. – 2002. – № 6. – С. 100-105.

4. Драпкина О.М. Роль шаперонов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и кардиопротекции / О.М. Драпкина, Я.И. Ашихмин, В.Т. Ивашкин // Рос. мед. вести –2008. –Т XIII, №1. – С.56-69.

5. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення/ В.М. Коваленко, А.П. Дорогой // Серце і судини.— 2003. – № 2. – С. 4-10.

6. Мухарлямов Н.М. Ультразвуковая диагностика в кардиологии/ Н.М. Мухарлямов, Ю.Н. Беленков. – М.: Медицина, 1981. – 158 с.

7. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов. – М.: Медицина, 1993. – 347 с.

8. Antibodies against the human heat shock protein hsp70 in patients with severe coronary artery disease/ J. Kocsis, A. Veres, A. Vataj, [et al.] // Immunol. Invest. – 2002. – N 31. – P.219-231.

9. Antibodies to human heat-shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary artery disease: evidence for an autoimmune component of atherogenesis/ J. Zhu, A.A. Quyyumi, D. Rott [et al.] // Circulation. – 2001. – N 103. – P.1071-1075.

10. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Car-

diology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation / A.S. Leon, B.A. Franklin, F. Costa [et al.] // Circulation. – 2005. – N 111. – P.369-376.

11. Effect of cardiac rehabilitation and statin treatment on anti-HSP antibody titers in patients with coronary artery disease after ercutaneous coronary intervention/ Y.O. Shin, J.S. Bae, J.B. Lee [et al.] // Int. Heart. J. – 2006. –Vol.47, N 5. – P. 671-682.

12. Heat shock protein antibody titers are reduced by statin therapy in dyslipidemic subjects: a pilot study/ M. Ghayour-Mobarhan, D.J. Lamb, N. Vaidya [et al.] // Angiology. – 2005. – N 56. – P.61-68.

13. Induction of oral tolerance to HSP60 or an HSP60-peptide activates T-cell regulation and reduces atherosclerosis / G.H.M. van Puijvelde, T. van Es, E.J.A. van Wanrooij [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol.27, N 12. – P. 2677 – 2683.

14. Milani R.V. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training / R.V. Milani, C.J. Lavie, M.R.Mehra // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. –N 43. – P. 1056-1061.

15. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis / Q. Xu // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – N 22. – P.1547-1559.

