

Научная статья

Original article

УДК 612.17

DOI 10.55186/02357801\_2022\_7\_1\_31



**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE STATE OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE WITH STABLE ANGINA AND ACUTE CORONARY SYNDROME**

**Арсханова Гайна Абдуловна**, Зав. кафедры кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет имени А.Х. Кадырова» (364020 Россия, г. Грозный, ул. Асланбека Шерипова, д. 32), тел. +7(495)651-05-86, Groz\_gest@mail/ru

**Gaina A Arsahanova.**, Head of the Department, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Histology and Pathological Anatomy, FSBEI HE "Chechen State University named after A.Kh. Kadyrov" (32 Aslanbek Sheripov st., Grozny, 364020 Russia), tel. +7(495)651-05-86, Groz\_gest@mail/ru

**Аннотация.** Вопрос о том, каким образом системное воспаление участвует в развитии острого коронарного синдрома (ОКС), пока остается в области гипотез. Вероятнее всего, этот эффект связан преимущественно с активацией локального

воспаления в атеросклеротичной бляшке, но может быть связан и с прямым действием компонентов воспаления, прежде всего с фиксацией иммунных комплексов на эндотелии, что покрывает бляшку, с активацией системы комплемента и разрушение эндотелиоцитов.

Выделяют по крайней мере несколько потенциальных источников воспаления при ГКС: воспаление при наличии факторов риска; воспаление в атеросклеротических бляшках; системный воспалительный ответ на ишемическое повреждение миокарда.

Разрыв бляшки может считаться ответственным за увеличение уровня циркулирующих цитокинов на ранней стадии инфаркта миокарда (им).

**Abstract.** The question of how systemic inflammation is involved in the development of acute coronary syndrome (ACS) remains in the field of hypotheses. Most likely, this effect is mainly associated with the activation of local inflammation in the atherosclerotic plaque, but it may also be associated with the direct action of inflammatory components, primarily with the fixation of immune complexes on the endothelium that covers the plaque, with the activation of the complement system and the destruction of endotheliocytes.

There are at least several potential sources of inflammation in GCS: inflammation in the presence of risk factors; inflammation in atherosclerotic plaques; systemic inflammatory response to ischemic myocardial damage.

Plaque rupture may be considered responsible for an increase in the level of circulating cytokines at an early stage of myocardial infarction (mi).

**Ключевые слова:** *бляшка, атеросклероз, стенокардия, ишемическая болезнь, инфаркт*

**Keywords:** *plaque, atherosclerosis, angina pectoris, ischemic disease, heart attack*

Доказано, что ГКС развивается вследствие воспаления в коронарной бляшке, о чем свидетельствует повышение уровней в сыворотке крови маркеров воспаления – интерлейкина-1 (ИЛ-1) и С-реактивного белка (С-РБ) – и их снижение через 14 дней после ИМ [3].

## Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Воспалительные биомаркеры – интерлейкины 6 и 8 (ИЛ-6 и ИЛ-8), а также С-РБ коррелируют и независимо ассоциированы с развитием ИМ [1]. По данным ряда исследователей, уровень ИЛ-6 у больных с ГКС статистически значимо выше, чем у больных со стабильной стенокардией [5], имеет положительную корреляцию с уровнями фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и высокочувствительного С-РБ.

В исследовании [2] Уровень ИЛ-6 у больных с ГКС также был выше, чем у здоровых лиц. Чрезвычайно высокий уровень ИЛ-6 выявлен при ИМ [3]. Результаты [1] свидетельствуют о значительном повышении уровня ИЛ-6 при ИМ без подъема сегмента ST. Показана зависимость между изменением концентрации ИЛ-6 и время от начала ИМ: выявлен повышенный уровень ИЛ-8 с 1-й до 14-ти суток, ИЛ-6 – только в первые сутки ИМ [4] обнаружили, что при мелкоочаговом им уровень ИЛ-8 статистически значимо повышался только на 14-е сутки, а при крупноочаговом им – уже в первые сутки.

Медианы уровня С-РБ были значительно выше у пациентов с острым им, чем в контрольной группе. Уровни С-РБ начинают увеличиваться приблизительно через 6 ч после начала ИМ. Пока нет приемлемого объяснения для уровня С-РБ  $< 2$  мг/л в 41 % случаев ИМ с подъемом сегмента ST [2]. Повышенный уровень С-РБ считают умеренно значимым, но независимым прогностическим фактором 30-дневной смертности у пациентов с ОКС [3].

Есть мнение, что чрезмерное воспаление (значительное преобладание воспалительных механизмов над противовоспалительными) играет решающую роль в неблагоприятном течении всего процесса развития ИМ и его осложнений [4]. Активацию Th1 и угнетение активности регуляторных Т-клеток (Treg) было выявлено при ГКС, нестабильной стенокардии и остром им [4]. Врожденные иммунные механизмы могут усиливать воспаление при ГКС [2]. Интенсивная воспалительная реакция запускается после ишемии миокарда и некроза и содержит все компоненты врожденного иммунитета [3].

Исследование показывает связь между провоспалительным ответом моноцитов, что характеризуется высоким уровнем классических моноцитов в крови и тяжестью повреждения миокарда после ИМ с подъемом сегмента ST [3]. Высокое

значение соотношения между нейтрофилами и лимфоцитами у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST влияет как на исход, так и долгосрочную смертность и основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события [4].

Состояние цитокинового профиля и С-РБ у больных первой группы по сравнению с пациентами второй группы характеризуется следующими значениями показателей крови: С-РБ – 9,3 (5,3–12,0) против 4,8 (2,4–8,1) мг/л ( $p=0,0001$ ), ФНО- $\alpha$  сыворотки крови – 30 (11-67) против 40 (22-56) пг/мл ( $p=0,38$ ), спонтанный ФНО- $\alpha$  в мононуклеарах крови (моноциты и лимфоциты) – 94 (56-186) против 203 (80-614) пг/мл ( $p=0,002$ ), ИЛ-6 сыворотки крови – 2,6 (0,5– 9,4) против 7,5 (4,9–18,9) пг/мл ( $p=0,001$ ), спонтанный ИЛ-6 в мононуклеарах крови – 2052 (1452– 2929) против 2280 (1400-3080) пг/мл ( $p=0,34$ ), спонтанный ИЛ-8 в мононуклеарах крови – 1830 (1125-2709) против 1588 (1081-2940) пг/мл ( $p=0,75$ ), противовоспалительный фактор ИЛ-10 в мононуклеарах крови – 48 (1-228) против 194 (21-758) пг/мл ( $p=0,0007$ ) при норме 116 пг/мл, спонтанный ИФН- $\gamma$  в мононуклеарах крови – 0,3 (0,1–5,9) против 11,5 (3,6–92,5) пг/мл ( $p=0,0001$ ), хемоаттрактант для моноцитов MCP-1 – 118 (64-149) против цитокинового статуса и уровня С-реактивного белка у больных ИБС с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и больных ИБС со стабильной стенокардией (процент отклонения от нормы) 318 (148-510) пг/мл ( $p=0,0001$ ), растворимые молекулы межклеточной адгезии sICAM – 785 (690-830) против 565 (406-744) нг/мл ( $p=0,0001$ ).

Таким образом, наблюдаются большая активность воспаления (с уровнем С-РБ и sICAM) и низкая активность противовоспалительного ИЛ-10 у больных ИБС с ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с больными с хронической ИБС. Другими авторами было показано, что С-РБ играет важную роль в процессе атеросклеротического разрыва бляшки, и уровень циркулирующего с-РБ может быть потенциальным биомаркером для диагностики и оценки тяжести больного с острым ИМ. В других исследованиях при нестабильной стенокардии также были обнаружены низкие уровни Ил-10.

## Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Состояние цитокинов и С-РБ у больных первой группы по сравнению с пациентами третьей группы характеризуется следующими значениями показателей крови: С-РБ – 9,3 (5,3–12,0) против 9,5 (3,0–12,8) мг/л ( $p=0,87$ ), ФНО- $\alpha$  сыворотки крови – 30 (11-67) против 41 (11-78) пг/мл ( $p=0,80$ ), спонтанный ФНО- $\alpha$  в мононуклеарах крови – 94 (56-186) против 170 (113-330) пг/мл ( $p=0,007$ ), ИЛ-6 сыворотки крови – 2,6 (0,5–9,4) против 3,3 (1,6–14,7) пг/мл ( $p=0,44$ ), спонтанный ИЛ-6 в мононуклеарах крови – 2052 (1452-2929) против 2540 (753-4866) пг/мл ( $p=0,67$ ), спонтанный ИЛ-8 в мононуклеарах крови – 1830 (1125-2709) против 3336 (1316-4437) пг/мл ( $p=0,05$ ), спонтанный ИФН- $\gamma$  в мононуклеарах крови – 0,3 (0,1–5,9) против 0,1 (0,1–3,6) пг/мл ( $p=0,67$ ), хемоаттрактант для моноцитов MCP-1 – 118 (64-149) против 78 (52-121) пг/мл ( $p=0,11$ ), растворимые молекулы межклеточной адгезии sICAM – 785 (690-830) против 710 (615-790) нг/мл ( $p=0,13$ ). Таким образом, у больных ИБС с ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST не выявлено разницы по цитокиновым показателям и уровня С-РБ крови.

Состояние гуморального адаптивного иммунитета у больных первой группы по сравнению с пациентами второй группы характеризуется следующими значениями показателей крови: В-лимфоциты – 10,0 (7,3–12,5) против 10,0 (7,3–12,5) % ( $p=0,54$ ), IgG – 10,4 (9,2– 11,4) против 11,0 (9,6–12,0) г/л ( $p=0,11$ ), Ида – 2,3 (1,6–3,7) против 2,5 (1,7–4,2) г/л ( $p=0,58$ ), ИдМ – 1,1 (0,9–1,5) против 1,1 (0,8–1,7) г/л ( $p=0,69$ ), Идет – 120 (49-310) против 74 (33-163) г/л ( $p=0,045$ ), фактор активации В-лимфоцитов CD40 – 9,7 (6,6– 14,6) против 8,2 (6,6–10,2) % ( $p=0,045$ ), ЦИК – 90 (70-108) против 76 (54-105) ед. опт. плотн. ( $p=0,045$ ), специфические антитела к миокарду поврежденному – 20 (10-20) против 10 (10-20) ум. от. ( $p=0,0005$ ), специфические антитела к поврежденной аорты – 10 (5-20) против 10 (0-10) ум. от. ( $p=0,28$ ), специфические антитела к аорте здоровой – 20 (10– 20) против 10 (0-10) ум. от. ( $p=0,0001$ ), антитела к окисленным ЛПНП – 220 (143-424) против 257 (152-618) мОд/мл ( $p=0,29$ ). Таким образом, по сравнению с больными стабильной ИБС наблюдается большая активность гуморального специфического иммунного ответа (с уровнем специфических антител к миокарду поврежденной и поврежденной аорты, CD40, ЦИК, IgE) у больных с ОКС с подъемом сегмента ST.

## Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Состояние гуморального адаптивного иммунитета у больных первой группы по сравнению с пациентами третьей группы характеризуется следующими значениями показателей крови: В-лимфоциты – 10,0 (7,3–12,5) против 9,4 (7,4–12,4) % ( $p=0,45$ ), фактор стимуляции гуморального иммунитета ИЛ-10 в мононуклеарах крови – 48 (1-228) против 42 (1-392) пг/мл ( $p=0,70$ ), IgG – 10,4 (9,2–11,4) против 10,2 (9,0–11,3) г/л ( $p=0,74$ ), ИдА – 2,3 (1,6–3,7) против 2,3 (1,4–3,4) г/л ( $p=0,62$ ), ИдМ – 1,1 (0,9–1,5) против 1,1 (0,9–1,4) г/л ( $p=0,99$ ), Ид – 120 (49–310) против 100 (50-344) г/л ( $p=0,90$ ), фактор активации В-лимфоцитов CD40 – 9,7 (6,6–14,6) против 9,2 (6,4–11,7) % ( $p=0,41$ ), ЦИК – 90 (70-108) против 100 (70-120) ед. опт. плотн. ( $p=0,19$ ), специфические антитела к миокарду поврежденного – 20 (10-20) против 20 (10-20) ум. от. ( $p=0,75$ ), специфические антитела к аорте поврежденной – 10 (5-20) против 10 (0-20) ум. от. ( $p=0,87$ ), специфические антитела к аорте здоровой – 20 (10-20) против 10 (0-20) ум. от. ( $p=0,75$ ), антитела к окисленным ЛПНП – 220 (143-424) против 196 (122-289) мОд/мл ( $p=0,29$ ). Таким образом, у больных ИБС с ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST не выявлено разницы уровней показателей гуморального специфического иммунного ответа.

Достаточно повышенные уровни антител к миокарду у больных на стабильную ИБС могут свидетельствовать об умеренное повреждение миокарда вследствие временной ишемии при приступах стенокардии даже при стабильном течении заболевания. У больных с ГКС высокие уровни антител к миокарду, оценены в первые сутки госпитализации, указывают на то, что повреждение миокарда вследствие усиления ишемии при дестабилизации бляшки происходит значительно раньше, чем клинический развитие ГКС.

### Литература

1. Avent M.L. Warfarin-induced intramural hematoma of the small intestine. / Avent M.L., Canaday B.R., Sawyer W.T. // Clin Pharm 1992; 11 (7):632-635.
2. Babaoglu M.O. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population. / Babaoglu M.O., Yasar U., Sandberg M., Elisson E., Dahl M.L.,

- Kayaalp S.O., Bozkurt A. // Eur. J. Clin. Pharmacol. - 2004. - Jul. - Vol. 60, №5.-P. 337-42.
3. Blaisdell J. Discovery of new potentially defective alleles of human CYP2C9. / Blaisdell J., Jorge-Nebert L.F., Coulter S., Ferguson S.S., Lee S.J., Chañas B., et al. // Pharmacogenetics. 2004; 14:527-537.
  4. Daly A.K. Optimal dosing of warfarin and other coumarin anticoagulants: the role of genetic polymorphisms. / Daly A.K. // Arch Toxicol. 2013 Mar;87(3):407-20.
  5. Gage B.F. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. / Gage B.F., Lesko L.J. // J. Thromb. Thrombolysis. — 2008. Vol. 25. N. 1. —P. 45-51.

### References

1. Avent M.L. Warfarin-induced intramural hematoma of the small intestine. / Avent M.L., Canaday B.R., Sawyer W.T. // Clin Pharm 1992; 11 (7):632-635.
2. Babaoglu M.O. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population. / Babaoglu M.O., Yasar U., Sandberg M., Elisson E., Dahl M.L., Kayaalp S.O., Bozkurt A. // Eur. J. Clin. Pharmacol. - 2004. - Jul. - Vol. 60, №5.-P. 337-42.
3. Blaisdell J. Discovery of new potentially defective alleles of human CYP2C9. / Blaisdell J., Jorge-Nebert L.F., Coulter S., Ferguson S.S., Lee S.J., Chañas B., et al. // Pharmacogenetics. 2004; 14:527-537.
4. Daly A.K. Optimal dosing of warfarin and other coumarin anticoagulants: the role of genetic polymorphisms. / Daly A.K. // Arch Toxicol. 2013 Mar;87(3):407-20.
5. Gage B.F. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. / Gage B.F., Lesko L.J. // J. Thromb. Thrombolysis. — 2008. Vol. 25. N. 1. —P. 45-51.

© Арсаханова Г.А., 2022 *Международный журнал прикладных наук и технологий Интеграл* № 3/2022.

**Для цитирования:** Арсаханова Г.А Сравнительная характеристика состояния иммунной системы у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом// *Международный журнал прикладных наук и технологий Интеграл* № 3/2022.