

# Диагностическое значение растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца

И.С. Белокопытова<sup>1</sup>, О.В. Москалец<sup>2</sup>, Ф.Н. Палеев<sup>2</sup>, О.В. Зотова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>МУЗ Одинцовская центральная районная больница, Одинцово

<sup>2</sup>ГБУЗ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

## Абстракт

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), как правило, сопровождается хронической воспалительной реакцией. В настоящее время подробно описана роль неспецифических маркеров воспаления (СРБ, фибриноген и др.) в патогенезе атеросклероза и ИБС. На ранних этапах атеросклеротического воспаления моноциты прилипают к активированным клеткам эндотелия вследствие чрезмерной экспрессии на их поверхности молекул адгезии. Повышенный уровень растворимых форм этих молекул (sICAM-1, sVCAM-1) выявлен при многих заболеваниях, в том числе при остром коронарном синдроме и хронической ишемической болезни. В статье представлены данные ряда исследований, в которых определяли уровень этих сывороточных маркеров у пациентов с различными формами ИБС.

**Заключение.** sICAM-1 and sVCAM-1 можно использовать в качестве дополнительных маркеров для оценки интенсивности воспалительного процесса при различных формах ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, молекула межклеточной адгезии ICAM-1, молекула адгезии сосудистого эндотелия VCAM-1.

## The diagnostic value of adhesive molecules sICAM –1 and sVCAM–1 in ischemic heart disease

I.S. Belokopytova<sup>1</sup>, O.V. Moskaletz<sup>2</sup>, F.N. Paleev<sup>2</sup>, O.V. Zotova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Odintsovo central district hospital, Odintsovo

<sup>2</sup> Moscow regional scientific research clinical institute named after M.F. Vladimirskyi, Moscow

## Abstract

Ischemic heart disease (IHD) is associated with chronic inflammation as usual. The role of a number of non-specific inflammatory markers (CRP, fibrinogen and others) in atherosclerosis pathogenesis has been described in details. On the early stages atherosclerotic inflammation stimulates monocytes adhesion to activated endothelial cells due to over expression of adhesion cell molecules on cellular membranes. The increased serum levels of soluble forms of these molecules (sICAM-1, sVCAM-1) are revealed in many diseases, including acute coronary syndrome and chronic heart failure. The data of a number of studies, in which these serum markers were determined in patients with different forms of IHD are presented in this article.

**Conclusion.** sICAM-1 and sVCAM-1 may be used as additional laboratory markers for the evaluation of the severity of inflammation in different IHD forms.

**Keywords:** rischemic heart disease (IHD), atherosclerosis, intracellular adhesion molecule ICAM-1, vascular cell adhesion molecule VCAM-1.

Болезни сердечно-сосудистой системы – основная причина смертности населения во всех странах мира. Доля смертности от сердечно-сосудистых заболеваний достигает 56%. Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирают 1,2 млн. россиян. Наиболее часто патологической основой сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз [1-4]. Участие воспаления в развитии атеросклероза подтверждено результатами многочисленных исследований [5-7]. Согласно современным представлениям, локальное (в атеросклеротической бляшке) и системное воспаление имеет фундаментальное значение в формировании атеросклероза. Воспалительные процессы играют существенную роль как в формировании атеросклеротической бляшки, так и в повреждении стабильной бляшки с последующей тромботической окклюзией и развитием сердечно-сосудистых осложнений [7-9].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), как правило, сопровождается признаками хронической вос-

палительной реакции [10-14]. В настоящее время достаточно подробно описана роль неспецифических маркеров воспалительного процесса в генезе атеросклероза и ИБС, таких как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1 [5, 15].

Адгезия моноцитов к активированным клеткам эндотелия вследствие чрезмерной экспрессии на их поверхности молекул адгезии является наиболее ранним этапом характерного для атеросклероза воспаления [11, 16]. ICAM-1 – это молекула межклеточной адгезии 1-го типа, VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа [17], обе относятся к суперсемейству иммуноглобулинов.

sICAM-1, или CD54, представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 55 кДа. Это интегральный мембранный белок, содержащий 5 внеклеточных иммуноглобулиноподобных доменов. VCAM-1, или CD 106, содержит 6 или 7 иммуноглобулиновых доменов [17].

Необходимым условием для этого является усиление экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых (VCAM-1) и межклеточных (ICAM-1) молекул адгезии. Помимо этого ICAM-1 экспрессируется на эпителиальных и дендритных клетках, фибробластах, тканевых макрофагах, а VCAM-1 – на тканевых макрофагах, дендритных клетках, фибробластах костной ткани, миоцитах и мышечных волокнах [18, 19].

В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-

1 плохо выявляется на «покоящемся» эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий, включая провоспалительные цитокины [16, 17, 20]. Растворимые формы данных молекул (sICAM-1 и sVCAM-1) были обнаружены в сыворотке здоровых лиц, а их повышенный уровень встречается при многих заболеваниях. Роль sICAM-1 и sVCAM-1 доказана для большого числа различных заболеваний (табл. 1).

**Таблица 1.** Повышение концентрации sICAM-1 и sVCAM-1 в крови при различных заболеваниях.

Опухолевые процессы	Новообразования яичников, гастроинтестинальный рак, опухоли почек, неходжкинская лимфома, рак молочных желез
Аутоиммунные заболевания	Рассеянный склероз, склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит
Инфекции	Сепсис, менингит, малярия
Воспалительные процессы	Васкулиты, гранулематоз Вегенера
Другие патологические состояния	Нарушение функции почек, гемодиализ, трансплантация почки, тиреотоксикоз

В экспериментальных исследованиях показана важная роль молекул адгезии в развитии реперфузионного повреждения [21]. Установлено, что VCAM-1 участвует в процессе регенерации после острого инфаркта миокарда (ОИМ), способствуя адгезии мезенхимальных стволовых клеток в область поврежденного сосудистого эндотелия [9]. Кроме того, у практически здоровых людей повышенное содержание sVCAM-1 было связано с высоким риском развития ОИМ [22].

Выявлено увеличение концентраций sICAM-1 и sVCAM-1 у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и хронической ИБС [18, 23-26]. У больных ИБС после эпизодов нестабильной стенокардии или ОИМ без зубца Q высокий уровень sICAM-1 и sVCAM-1 сохранялся на протяжении 6 месяцев, что указывает на персистенцию сосудистого воспаления [24].

Д.Е.Гусевым и соавт. были обследованы 303 пациента [18]. С учетом цели и задач пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 38 больных с ОКС, в том числе 9 пациентов с нестабильной стенокардией и 29 с ОИМ. В 2-ю группу были объединены 103 пациента с хронической формой ИБС. Контрольная (3-я) группа была представлена 162 пациентами, у которых диагноз ИБС был отвергнут на основании данных стационарного обследования. Маркеры воспаления sICAM-1 и sVCAM-1 определяли в венозной крови иммуноферментным методом. Средние концентрации молекул адгезии sVCAM-1 в группе пациентов с ОКС (1-ая группа; 1072,4 нг/мл) и в группе больных с хронической формой ИБС (2-ая группа;

1021 нг/мл) оказались практически одинаковыми и значительно превышали концентрацию данной молекулы в контрольной группе (3-я группа; 545,4 нг/мл). Средние уровни растворимых молекул адгезии sICAM-1 в группе пациентов с ОКС (1-я группа; 152,4 нг/мл) и в группе больных с хронической ИБС (2-я группа; 209,7 нг/мл) также превышали уровень данной молекулы в контрольной группе (3-я группа; 127 нг/мл).

Больные с хронической формой ИБС (2-я группа) были разделены на подгруппы по следующим признакам: функциональный класс (ФК) стенокардии, перенесенные в анамнезе (более года назад) ОИМ и/или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), наличие аневризматического поражения аорты и /или левого желудочка (ЛЖ), сахарного диабета (СД) 2-го типа, стенозирующего атеросклеротического поражения брюшной аорты и ее ветвей и/или артерий нижних конечностей. При исследовании было установлено, что средний уровень молекул адгезии sICAM-1 в подгруппе пациентов с хронической формой ИБС и СД 2-го типа (359 нг/мл) статистически значимо превышал уровень данных молекул в подгруппе больных с хронической формой ИБС без СД 2-го типа (184 нг/мл). Средний уровень молекул адгезии sVCAM-1 в подгруппе пациентов с хронической формой ИБС и СД 2-го типа (1161 нг/мл) также превышал уровень данных молекул в подгруппе с хронической формой ИБС без СД 2-го типа (997 нг/мл) [18].

При анализе концентраций молекул адгезии в остальных подгруппах пациентов с хронической формой ИБС статистически значимых разли-

чий не выявлено. Пациенты контрольной (3-й) группы также были разделены на подгруппы по следующим признакам: наличие артериальной гипертензии, избыточной массы тела (ожирение), курение, гиперлипидемия. При анализе уровней молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 статистически значимые различия не выявлены. У больных с хронической формой ИБС на фоне гипоплипидемической терапии статинами уровень sICAM-1 оказался значительно ниже (151,5 нг/мл), чем в подгруппе пациентов, не принимающих данные препараты (252,4 нг/мл), однако различия оказались статистически незначимые. Авторами был сделан вывод, что sICAM-1 и sVCAM-1 могут быть использованы в качестве дополнительных маркеров при оценке как риска развития ОИМ, так и эффективности лечебных мероприятий, направленных на стабилизацию атеросклеротической бляшки [18].

Учитывая результаты исследований, указывающих на достоверное снижение уровней sICAM-1 и sVCAM-1 на фоне применения иАПФ и статинов [27-29], можно констатировать, что необходимо дальнейшее изучение уровней молекул адгезии у больных ИБС в зависимости от медикаментозной терапии [6, 18].

Снижение уровня молекул адгезии sICAM-1 в первые 12-24 часов при ОИМ может служить прогностическим фактором развития ишемии миокарда и реперфузии. Кроме того, снижение уровня

sICAM-1 при ОИМ может быть следствием воздействия тромболитической или обезболивающей терапии [18, 30, 31].

М.И.Лутай доказано, что у больных с ИБС после эпизодов нестабильной стенокардии или ОИМ без зубца Q высокий уровень растворимых sVCAM-1 и sICAM-1 сохранялся на протяжении 6 месяцев, что указывает на персистирование сосудистого воспаления. Уровень растворимых молекул адгезии sICAM-1 был повышен у больных с ИБС. В контрольной группе он составил 21 нг/мл, у пациентов со стабильной стенокардией – 43,1 нг/мл, с нестабильной стенокардией – 45,7 нг/мл [10]. По данным других авторов у лиц с ОИМ без зубца Q и нестабильной стенокардией концентрация sICAM-1 и sVCAM-1 оставалась повышенной на протяжении 72 часов после поступления больных в стационар [32]. Высокий уровень растворимых молекул адгезии sVCAM-1 у пациентов с прогрессирующей стенокардией ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания и представляет такую же прогностическую ценность, как и определение СРБ [32].

Таким образом, растворимые формы молекул клеточной адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 можно использовать в качестве дополнительных лабораторных маркеров для оценки интенсивности воспалительного процесса при различных формах ИБС.

## Список литературы.

1. Богова О.Т., Чужаева И.И. Инфаркт миокарда, воспаление и прогноз. *Рос Кардиол Ж.* 2003;3:3-11.
2. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение. Киев: Четверта хвиля. 2004;576с.
3. Маянский А.Н. Современная эволюция идеи И.И.Мечникова о внутрисосудистом воспалении. *Иммунология.* 1995;4:8-14.
4. Нагорнев В.А., Зота Е.Г. Цитокины, иммунное воспаление и атеросклероз. *Усп Совр Биол.* 1996;6(3):320-1.
5. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология.* 2002;7:53-62.
6. Danesh J, Whincup P. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *Br Med J.* 2001;321:19-204.
7. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-47.
8. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза). *Биохимия.* 2000;4:3-10.
9. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
10. Лутай А.М. Диагностика и прогностическое значение маркеров системного воспаления у больных с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. *Дис канд мед наук.* 2003;230с.
11. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. *Укр Кардиол Ж.* 2004;1:22-34.
12. Ребров А.П., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. *Терапевтический архив.* 2004;1:78-82.
13. Ройт А. Иммунология. Москва: Мир. 2000;593с.
14. Kaski J. Inflammation, infection and acute coronary plaque events. *Eur Heart J.* 2001;3:10-5.
15. Danesh J, Collins R, Appleby R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease. *JAMA.* 1998;279:1477-82.

16. Libby P. *Changing concepts of atherogenesis. J Int Med.* 2000;247:3:349-58.
17. Нuo Y, Ley K. *Adhesion molecules and atherogenesis. Acta Physiology.* 2001;173(1):35-43.
18. Гусев Д.Е., Пальцева Е.М., Потиевский Б.Г. *Молекулы адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 при различных формах ишемической болезни сердца. Кардиология.* 2009;2:11-4.
19. Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Карамова Н.М. и др. *Иммунновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца. Рац Фармакотер Кардиол.* 2007;2:16-9.
20. Galkina E, Ley K. *Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(11):2292-301.
21. Biasucci LM, Liuzzo G, Angelillo DJ, et al. *Inflammation and acute coronary syndromes. Herz.* 2000;25(2):108-12.
22. Ridker PM, Hennekens CH, Roiman-Johnson B, et al. *Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. Lancet.* 1998;351:88-92.
23. Guray U, Erbay AR, Guray Y. *Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis. Int J Cardiol.* 2004;96(2):235-40.
24. Malik I, Danesh J, Whincup P, et al. *Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. Lancet.* 2001;358:971-5.
25. Postadzbiyan AS, Tzontcheva AV. *Circulation soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. Clin Biochem.* 2008;41:126-33.
26. Yip HK, Wu CJ, Hang H. *Levels and values of inflammatory markers in patients with angina pectoris. Int Heart J.* 2005;46:571-81.
27. Graninger M, Reiter R, Drucker C, et al. *Angiotensin receptor blockade decreases markers of vascular inflammation. J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44:335-9.
28. Patti G, Chello M, Pasceri V. *Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower levels of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention results from the ARMUDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy. J Am Coll Cardiol.* 2006;17:1560-6.
29. Tomiyasu H, Isbikawa K, Yamamoto M. *Effect of anticholesterol therapy on soluble ICAM-1 in chronic stroke patients with hyperlipidemia. Tokai J Exp Clin Med.* 2005;30:63-9.
30. Squadrito F, Saitta A, Altavilla D. *Thrombolytic therapy with urokinase reduces increased circulating endothelial adhesion molecules in acute myocardial infarction in apparently healthy men. Lancet.* 1998;351:88-92.
31. Wang TL, Chang H, Hung CR. *Attenuation of neutrophil and endothelial activation by intravenous morphine in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol.* 1997;80:1532-5.
32. Ridker PM, Buring JE, Shib J, et al. *Prospective study of c-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation.* 1998;731-3.