

Клиническое значение определения в крови фактора некроза опухоли- α у больных ишемической болезнью сердца

О.П.Шевченко, Д.Х.Кушхова, Л.В.Харламова, Л.В.Дайбанырова, А.О.Шевченко

Российский государственный медицинский университет, кафедра кардиологии ФУВ, Москва
(зав. кафедрой – проф. О.П.Шевченко)

Увеличенное содержание в крови ФНО- α свидетельствует о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Целью данной работы явилось проведение анализа уровней ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ в крови; оценка связи концентрации ФНО- α с риском развития осложнений у больных ИБС. В исследование включены 97 больных ИБС и 14 практически здоровых лиц. Период наблюдения – 2 года; оценивались конечные точки (КТ): смерть от ССЗ, развитие ИМ, НС и острого нарушения мозгового кровообращения. В результате выявлено, что концентрации ФНО- α достоверно коррелировали с уровнями СРБ ($r = 0,4, p < 0,001$) и ИЛ-6 ($r = 0,6, p < 0,001$). У лиц с содержанием ФНО- $\alpha > 20$ пг/мл нежелательные события наблюдались чаще, чем у лиц с содержанием ФНО- $\alpha < 20$ пг/мл ($p = 0,038$). ФНО- α – провоспалительный цитокин, участвующий в патогенезе ИБС, наибольшие концентрации его выявляются у больных острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ФНО- α , прогноз, воспаление

Clinical importance of determination in blood of the tumor necrosis factor- α in patients with ischemic heart disease

O.P.Shevchenko, D.Kh.Kushkhova, L.V.Charlamova, L.V.Daibanirova, A.O.Shevchenko

Russian State Medical University, Department of Cardiology of Doctors Improvement Faculty, Moscow
(Head of the Department – Prof. O.P.Shevchenko)

The increased content of TNF- α in blood indicates a higher risk and adverse prognosis of cardiovascular diseases (CVD). To analyse the levels of TNF- α , IL-6 and CRP in blood. To estimate the link between the concentration of TNF- α and the risk of complications development in patients with ischemic heart disease. 111 people participated in the research: 97 of them had CHD and 14 people were practically healthy. The period of observation-2years; final points were estimated – death from CVD; development of myocardial infarction, unstable angina and acute disfunction of brain blood circulation. The concentration of TNF- α significantly correlated with CRP ($r = 0,4, p < 0,001$) and IL-6 ($r = 0,6, p < 0,001$). The undesirable events were observed more often among patients with content of TNF- $\alpha > 20$ pg/ml than among patients with content of TNF- $\alpha < 20$ pg/ml ($p = 0,038$). TNF- α is a proinflammatory cytokine, participating in pathogenic process of the ischemic heart disease; its greatest concentration is revealed in patients with an acute coronary syndrome.

Key words: acute coronary syndrome, TNF- α , prognosis, inflammation

Очевидно, что воспаление играет ведущую роль на всех этапах атеросклеротического процесса. Воспаление в бляшке вызывает экспрессию клеточных молекул адгезии и продукцию биологически активных соединений, регулирующих хемотаксис, адгезию и скопление нейтрофилов в месте повреждения эндотелия [1, 2]. Инфильтрация иммунокомпетентных клеток в зоне повреждения способствует развитию оксидативного стресса и выделению в кровяное русло провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), белка острой фазы воспа-

ления – С-реактивного белка (СРБ), что может свидетельствовать о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3–5]. Концентрация ФНО- α выше в атеросклеротических бляшках, чем в неизменённой сосудистой стенке, и существенно повышена в бляшках, имеющих высокую активность воспаления [6, 7]. Степень повышения уровня ФНО- α в плазме крови у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) достоверно связана с выраженностью поражения коронарного русла: у больных нестабильной стенокардией (НС) и острым инфарктом миокарда (ИМ) уровень ФНО- α оказался выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (СН) [8].

Для корреспонденции:

Кушхова Дина Хасбиевна, аспирант кафедры кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 167-2591
E-mail: kushkova_dina@mail.ru
Статья поступила 30.04.2008 г., принята в печать 19.11.2008 г.

Пациенты и методы

Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании 97 больных (48 мужчин и 49 женщин, средний

возраст $62,5 \pm 10,2$ года), которые были госпитализированы в кардиологическое отделение Клинической больницы УД Президента РФ. У 51 больного была ССН I–III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, у 30 – НС, у 16 пациентов – ИМ. Группу сравнения составили 14 практически здоровых лиц (средний возраст $36,2 \pm 11,3$ года).

Диагноз ССН основывался на наличии типичных приступов стенокардии, которые возникали при физической нагрузке (велоэргометрия) и купировались приемом нитроглицерина, и появлении преходящих изменений сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) во время пробы с физической нагрузкой. У больных НС наблюдались снижение толерантности к физической нагрузке и появление приступов стенокардии в покое, отсутствовали стойкие изменения сегмента ST или зубца T на ЭКГ и повышение в крови уровней креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ) и тропонина Т. Диагноз ИМ основывался на выявлении характерных клинических признаков (ангиозные боли в грудной клетке продолжительностью 30 мин и более), повышения уровней в крови КФК МВ и тропонина Т, а также характерных для ИМ изменений на ЭКГ.

В исследование не включались пациенты, перенесшие острые, инфекционные или аллергические заболевания в течение не менее 4 нед после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии, а также больные с почечной (содержание креатинина в крови > 3 мг/дл) и печеночной недостаточностью; больные с выраженной сердечной недостаточностью (фракция выброса левого желудочка $< 30\%$), злокачественной артериальной гипертонией, декомпенсированным сахарным диабетом, лица моложе 20 лет и беременные.

Все больные оставались под наблюдением на протяжении по крайней мере двух лет. Время от начала наблюдения до достижения исследуемыми лицами конечных точек рассчитывалось в месяцах, соответственно для лиц без ухудшения состояния этот период составил 24 мес (730 дней). Оценивались конечные точки: смерть от ССЗ, развитие ИМ, НС и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Измерение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) проводилось у всех исследуемых лиц при помощи ультразвукового дуплексного сканирования сосудов шеи на аппаратах «Accuson 512» (США) и «Logic-400» (Германия).

Образцы крови для определения уровней ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ забирались у обследуемых лиц из локтевой вены в те-

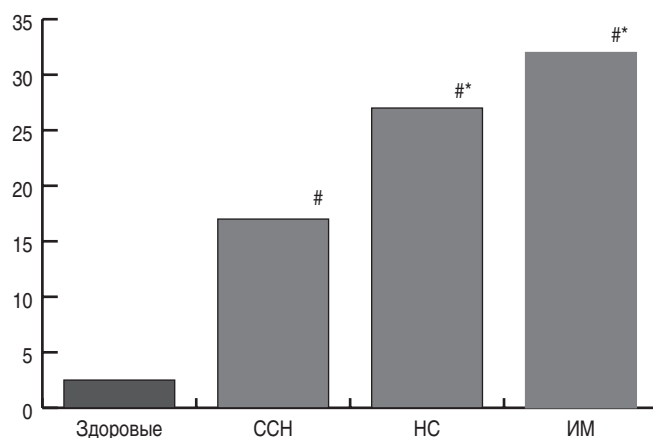


Рис. 1. Уровни ФНО- α у здоровых лиц, больных стабильной стенокардией напряжения (ССН), нестабильной стенокардией (НС) и острым инфарктом миокарда (ИМ).

– $p < 0,001$ при сравнении с группой здоровых лиц, * – $p < 0,001$ при сравнении группы больных ССН с группами НС и ИМ.

чение первых суток после госпитализации. Сыворотку получали центрифугированием в течение 15 мин со скоростью 1500 об/мин при температуре 4°C . Образцы замораживали при температуре -20°C , лабораторный анализ проводился в течение последующих нескольких дней. Концентрацию ФНО- α в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Biosource International», США; ИЛ-6 – методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Bender MedSystems», Австрия. Концентрацию СРБ определяли методом иммунотурбидиметрии в микропланшетном формате с помощью наборов реагентов производства фирмы «Orion», Финляндия и «Aptec Diagnostics nv», Бельгия. Высокочувствительное определение СРБ проводилось методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением в микропланшетном формате («Sclavo Diagnostics», Италия).

Результаты исследований обрабатывали с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов (Statistica 6.0). Достоверность различий для средних значений определялась с использованием параметрического t-критерия Стьюдента, для оценки связи количественных признаков использовались методы линейной регрессии и корреляции (коэффициент корреляции Пирсона). Для оценки выживаемости без нежелательных событий применялся метод регрессионного анализа выживаемости Каплана–Мейера; расчет выживаемости произведен с момента госпитализации до наступления событий, принятых в качестве конечных точек, для сравнительного анализа выживаемости использовался критерий Гехана.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице приведена общая характеристика больных, включенных в исследование. Практически здоровые люди, по сравнению с остальными, были достоверно моложе, имели меньший индекс массы тела (ИМТ), более низкие уровни липидов в крови.

Средний уровень ФНО- α в плазме крови составил у всех обследованных лиц $22,1 \pm 15,5$ пг/мл (от 0,5 до 80 пг/мл). Анализ показал отсутствие связи уровней ФНО- α у обследо-

Таблица. Общая характеристика лиц, включенных в исследование

Признаки	Стабильная стенокардия	Нестабильная стенокардия	Инфаркт миокарда	Здоровые
Число больных	51	30	16	14
Возраст, лет**	$61,4 \pm 10,7$	$63,9 \pm 9,9$	$63,3 \pm 9,6$	$36,2 \pm 11,3^*$
Пол (n): м/ж	21/30	18/12	9/7	4/10
ИМТ, кг/м ² **	$28,3 \pm 4,6$	$28,1 \pm 3,3$	$28,6 \pm 5,5$	$23,4 \pm 3$
СД 2 типа (n)	6	2	4	–
ГБ в анамнезе (n)	49	29	14	–
ОНМК в анамнезе (n)	11	3	4	–
ИМ в анамнезе (n)	12	9	4	–
НК (n)	25	12	7	–

* $p < 0,001$ при сравнении с группой больных ИБС, ** – средние значения $\pm$ стандартное отклонение, n – число больных.

емых лиц с их полом и возрастом. Связь между уровнями ФНО- α и ИМТ у обследуемых лиц была слабая, не достигла уровня статистической достоверности и носила характер тенденции ($r = 0,2$, $p = 0,05$). Не было выявлено достоверной связи между уровнями ФНО- α у больных ИБС с гипертонической болезнью и без таковой ($p = 0,68$). Связь ФНО- α у больных ИБС с наличием сахарного диабета 2 типа также оказалась недостоверной ($p = 0,33$). Уровень ФНО- α не был связан с показателями обмена липидов – уровнями общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Концентрации ФНО- α имели статистически достоверную связь с величиной ТИМ ОСА ($r = 0,2$, $p = 0,01$). Уровень ФНО- α отрицательно коррелировал с величиной фракции выброса левого желудочка ($r = -0,3$ и $p < 0,01$). Уровни ФНО- α хотя и слабо, но статистически достоверно коррелировали с конечным диастолическим размером левого желудочка ($r = 0,2$, $p = 0,01$).

Средние уровни ФНО- α у больных ССН, НС и ИМ и здоровых лиц составили $16,9 \pm 5,2$ пг/мл, $28,2 \pm 13,7$ пг/мл и $32,4 \pm 18,2$ пг/мл и $2,1 \pm 1,1$ пг/мл соответственно (рис. 1). Анализ связи ФНО- α в плазме крови у больных ИБС с другими воспалительными маркерами показал, что концентрации ФНО- α достоверно коррелировали с уровнями СРБ ($r = 0,4$, $p < 0,001$) и ИЛ-6 ($r = 0,6$, $p < 0,001$).

Из 97 больных, включенных в настоящее исследование, отдаленный прогноз оценивался на основании результатов двухлетнего наблюдения у 79 (10 пациентов исключены из анализа из-за потери контакта с исследователями, 8 пациентов были госпитализированы в связи с причинами, не связанными с ССЗ). Выявлено 18 нежелательных событий, связанных с ССЗ: на протяжении периода наблюдения умер 1 больной от ИМ спустя 29 дней после начала наблюдения; у 4 больных развился нефатальный ИМ с подъемом сегмента ST, 2 пациента поступили повторно с ОНМК и 11 больных были госпитализированы в связи с НС. Для оценки связи концентрации ФНО- α с прогнозом пациенты были разделены на две подгруппы с уровнями этого маркера в крови < 20 пг/мл и > 20 пг/мл (концентрация ФНО- $\alpha = 20$ пг/мл соответствовала медиане распределения значений у исследуемых лиц).

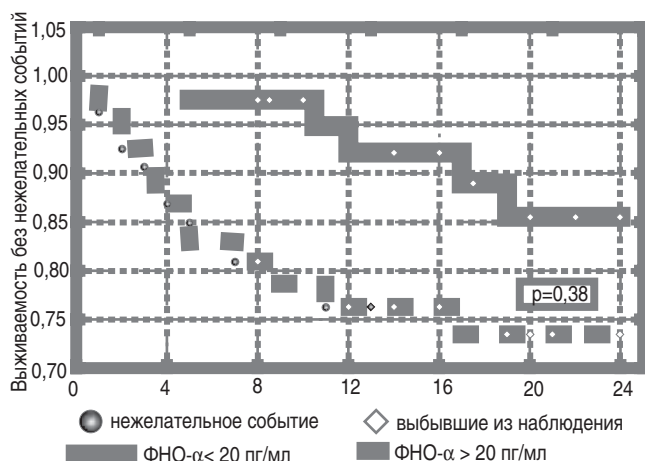


Рис. 2. Выживаемость без нежелательных событий у больных ИБС с различным уровнем ФНО- α .

В группе пациентов без ИБС нежелательных эпизодов в течение периода наблюдения не отмечалось. Среди больных ССН негативные события имели место у 3 из 31 с низким уровнем ФНО- α и у 2 больных из 11 с его высоким содержанием. В группе больных НС нежелательные события наступили у 1 пациента из 4 с низким уровнем ФНО- α в плазме крови и у 5 пациентов из 21 с его высокой концентрацией. В группе больных ИМ нежелательные события в подгруппе с низким уровнем ФНО- α в крови наблюдались только у 1 больного, в то время как у больных с высоким содержанием этого маркера они имели место у 6 пациентов из 12. Таким образом, среди всех обследованных больных ИБС у лиц с содержанием ФНО- $\alpha > 20$ пг/мл нежелательные события наблюдались у 13 из 43, а у лиц с содержанием ФНО- $\alpha < 20$ пг/мл нежелательные события наблюдались у 5 больных из 36. Анализ выживаемости Каплана–Мейера сравниваемых подгрупп с использованием критерия Гехана позволил выявить достоверные различия в выживаемости без нежелательных событий ($p = 0,038$) (рис. 2).

Результаты проведенного анализа показали, что у больных ИБС содержание ФНО- α в плазме крови выше, чем у лиц без ИБС. Наиболее высокие концентрации этого маркера оказались у больных с НС и ИМ. Концентрация ФНО- α достоверно коррелирует с содержанием СРБ и ИЛ-6; повышенные уровни ФНО- α в плазме крови могут являться предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИБС. В качестве конечных точек в исследовании использована смерть от ССЗ, ОНМК, ИМ и НС – событий, напрямую связанных с разрывом, эрозией или увеличением размеров атеросклеротических бляшек [9]. В большинстве случаев острый коронарный синдром развивается вследствие образования пристеночного внутрисосудистого тромба на поверхности атеросклеротической бляшки.

ФНО- α рассматривается как один из важных представителей сложной системы цитокинов. Присутствие ФНО- α в большинстве атеросклеротически поврежденных сосудов и отсутствие в нормальных предполагает участие этого цитокина в атерогенезе, по-видимому, за счет активации факторов роста, цитокинов, хемоаттрактантов и стимуляции образования молекул адгезии. Повышенная экспрессия ФНО- α у больных ИМ является предиктором высокого риска сосудистых осложнений. В исследовании CARE было выявлено, что у больных ИБС с высоким уровнем ФНО- α в крови отмечался высокий риск коронарных событий [10, 11]. Выделяют два специфических рецептора ФНО- α : ФНО-R1 и ФНО-R2. В рамках текущего проспективного исследования The Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) Study было изучено прогностическое значение цитокинов, относящихся к семейству ФНО у больных с острым ИМ. Многофакторный анализ показал, что только содержание рецептора ФНО-R1 оказалось независимым и сильным предиктором летальности и развития сердечной недостаточности. В частности, у всех больных с фракцией выброса $< 45\%$ и ФНО-R1 > 1860 пг/мл отмечены развитие сердечной недостаточности или летальный исход [12].

Уровень ИЛ-6 также повышен у больных ССН, НС и особенно ИМ и может также являться предиктором неблагоприятно-

го прогноза при остром коронарном синдроме. При ИМ увеличенный уровень ИЛ-6 регистрируется уже в первые 4–9 ч от начала заболевания и является более чувствительным тестом, чем креатинкиназа. В работе K.W.J.Lee и соавт. [13] было показано, что ИЛ-6 оказался прямым и независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти. СРБ как основной маркер воспаления и повреждения ткани также считается чувствительным и объективным индексом активации лейкоцитов и воспалительной активности. По данным ряда авторов, уровень СРБ от 3 до 10 мг/л имеет прогностическое значение, которое позволяет оценить степень риска развития ИМ, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти у лиц, не страдающих ССЗ [14]. У больных ИС повышенный уровень СРБ встречается значительно чаще (у 70% пациентов), чем при ССН (у 20%). Также среди больных с ИС, у которых развился ИМ, уровень СРБ, определенного высокочувствительным методом, был повышен (> 3 мг/л) практически у всех (98%) пациентов [15].

Выводы

Результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение, что содержание ФНО- α повышено при ИБС, наибольшие концентрации выявляются у больных острым коронарным синдромом. Выявлена связь уровня ФНО- α с концентрацией маркеров активности воспаления СРБ и ИЛ-6, а также с ТИМ ОСА. У пациентов с более высоким содержанием ФНО- α отмечается менее благоприятный прогноз в течение двух лет наблюдения. Результаты исследования указывают на участие маркеров воспаления в атерогенезе и в развитии острого коронарного синдрома. Определение уровня ФНО- α может являться дополнительным маркером в клинической практике, указывающим на активность воспаления у больных ИБС.

Литература

1. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. – М.: Реафарм, 2002. – 112 с.
2. Шевченко О.П., Мишнев О.Д., Шевченко А.О. и соавт. – Ишемическая болезнь сердца. – М.: Реафарм, 2005. – 416 с.
3. Сергеева Е.Г., Огурцов Р.П., Зиновьева Н.А. Туморонекротизирующий фактор и состояние иммунореактивности у больных ишемической болезнью сердца: клинко-иммунологические сопоставления // Кардиология. – 1999. – №3. – С.26–28.
4. Ford E.S., Giles W.H. Serum C-reactive protein and self-reported stroke. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – №20. – P.1052–1056.
5. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M. et al. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction // Circulation. – 2000. – №101. – P.2149–215.
6. Чазов Е.И. К вопросу об атеротромботической болезни // Кардиология. – 2001. – №4. – С.4–7.
7. Frostegard J., Ulfgren A.K., Nyberg P. et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines // Atherosclerosis. – 1999. – №145/1. – P.33–43.
8. Шевченко О.П., Шумаков Д.В., Честухин В.В. и соавт. Выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий и уровни маркеров воспаления у больных ИБС // Вестн. трансплант. и искусств. органов. – 2006. – №2. – С.52–55.
9. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes // Circulation. – 1995. – №91. – P.2844–2850.
10. Шахнович Р.М., Басинкевич А.М. Маркеры воспаления и ОКС // Кардиология СНГ. – 2005. – №3. – С.58–64.
11. Barath P., Fischbein M., Cao J. Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma // Am. J. Cardiol. – 1990. – №65. – P.297–302.
12. Valgimigli M. et al. Tumor Necrosis Factor- α Receptor 1 Is a Major Predictor of Mortality and New-Onset Heart Failure in Patients With Acute Myocardial Infarction. The Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) Study // Circulation. – 2005. – №111. – P.863–870.
13. Lee K.W.J., Hill J.S., Walley K.R. et al. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort // CMAJ. – 2006. – №174. – P.461–466.
14. Futterman L., Lemberg L. High sensitivity C-reactive protein is the most effective prognostic measurement of acute coronary events // J Critical Care. – 2002. – №11(5). – P.482–486.
15. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A. et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease // N. Eng. J. Med. – 2000. – №343. – P.1139–1147.

Информация об авторах:

Шевченко Олег Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 167-2591
E-mail: reafarmnew@ropnet.ru

Харламова Любовь Васильевна, аспирант кафедры кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 167-2591
E-mail: dorzhieva@mail.ru

Дайбанырова Лилия Владимировна, аспирант кафедры кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 167-2591
E-mail: reafarmnew@ropnet.ru

Шевченко Алексей Олегович, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 167-2591
E-mail: reafarmnew@ropnet.ru