

УДК 616.127-005.4-036-037+612.017+616.15
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2022.3-4.714>

Динаміка показників імунологічного статусу та ліпідного обміну у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця в зіставленні з розвитком серцево-судинних подій протягом тривалого спостереження

О.М. Ломаковський, М.І. Лутай, Т.І. Гавриленко, О.А. Підгайна

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити зв'язок динаміки імунологічних показників і даних обміну ліпідів та ліпопротеїнів крові у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця (ІХС) з розвитком серцево-судинних подій порівняно з пацієнтами з ІХС без таких подій протягом 6,5 року спостереження.

Матеріали і методи. Хворі на ІХС зі стабільною стенокардією були розподілені на дві групи: до першої групи (n=46) увійшли пацієнти з хронічною ІХС без перенесених серцево-судинних подій за час спостереження, до другої групи (n=36) – пацієнти з хронічною ІХС з виникненням таких подій за 6,5 року спостереження. Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров. Для визначення показників клітинного і гуморального вродженого та адаптивного імунітету в сироватці крові й супернатантах мононуклеарних клітин використовували імуноферментний аналіз.

Результати та обговорення. Зіставлення динаміки показників Т-клітинного імунітету: в другій та першій групах динаміка медіан рівня Т-супресорів (CD8) – з 22 до 33 % (p=0,018) проти з 27 до 33 % (p=0,10), кількості лімфоцитів зі схильністю до апоптозу в другій та першій групах – з 18 до 27 % (p=0,11) проти з 12 до 29 % (p=0,002). Між пацієнтами з хронічною ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій динаміка медіан рівня С-реактивного білка відповідно була такою – з 6,7 до 7,8 мг/л (p=0,043) проти з 3,2 до 3,8 мг/л (p=0,024), вмісту інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у мононуклеарних клітинах – з 2239 до 5788 пг/мл (p=0,47) проти з 2127 до 5544 пг/мл (p=0,005), ІЛ-8 у мононуклеарних клітинах – з 2305 до 3536 пг/мл (p=0,028) проти з 1980 до 3820 пг/мл (p=0,0004), протизапального ІЛ-10 у мононуклеарних клітинах – з 95 до 44 пг/мл (p=0,69) проти з 220 до 68 пг/мл (p=0,97). У пацієнтів другої групи порівняно з першою динаміка медіан рівнів загального холестерину становила відповідно з 6,9 до 6,0 ммоль/л (p=0,07) проти з 5,9 до 6,5 ммоль/л (p=0,15), тригліцеридів – з 2,2 до 1,1 ммоль/л (p=0,08) проти з 1,9 до 1,5 ммоль/л (p=0,030), холестерину ліпопротеїнів високої щільності – з 1,15 до 1,28 ммоль/л (p=0,89) проти з 1,10 до 1,40 ммоль/л (p=0,0005), динаміка медіан ступеня перекисної модифікації ліпопротеїнів: з 7,1 до 2,6 ум. од. (p=0,14) проти з 5,4 до 3,1 ум. од. (p=0,0008), вільнорадикального окиснення білків – з 3,3 до 5,0 (p=0,028) проти з 4,6 до 5,1 ум. од. (p=0,54).

Висновки. У хворих на хронічну ІХС упродовж 6,5 року статистично значуще зростає активність імунного запалення. Розвиток серцево-судинних подій за цей період не супроводжується особливостями збільшення показників імунного запалення, особливостями змін досліджуваних показників гуморальної ланки набутого імунітету та показників системи фагоцитів порівняно з пацієнтами без таких подій. Виникнення серцево-судинних подій супроводжується більшою активацією Т-лімфоцитів та меншим зростанням кількості лімфоцитів зі схильністю до апоптозу, статистично значущим зростанням за цей період активності вільнорадикального окиснення білків порівняно з пацієнтами без таких ускладнень. Відсутність серцево-судинних подій поєднується зі статистично значущим зростанням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності на тлі терапії статинами.

Ключові слова: імунне запалення, клітинний та гуморальний імунітет, ішемічна хвороба серця, серцево-судинні ускладнення.

Вважається, що маркери запалення можуть бути використані в повсякденній медичній практиці для оцінки серцево-судинного ризику великих кардіоваскулярних подій. С-реактивний білок (С-РБ) є маркером запалення, пов'язаним з довгостроковим ризиком летального результату [13]. Підвищений рівень С-РБ має чітку прогностичну цінність для основних серцево-судинних подій і смертності, в той час як зниження С-РБ пов'язане зі зниженням ризику серцево-судинних подій. Було показано, що рівні С-РБ > 3 мг/л є предикторами несприятливого серцево-судинного результату протягом одного року [10].

Рівень високочутливого С-РБ у крові < 2 мг/л мав високий діагностичний коефіцієнт правдоподібності (DLRS $> 0,80$), що підтверджує низький ризик розвитку серцево-судинних захворювань [7]. У популяції з високим рівнем ризику серцево-судинних захворювань низький показник високочутливого С-РБ (< 2 мг/л) асоціювався зі зниженим ризиком атеросклеротичних ускладнень – інсульту, дестабілізації ішемічної хвороби серця (ІХС) та смерті від ІХС, тоді як низький рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності – ХС ЛПНЩ (< 70 мг/дл) не був пов'язаний із захисними ефектами [19]. Поодинокі вимірювання підвищеного рівня високочутливого С-РБ були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету, серцево-судинних захворювань і смертності. Значне збільшення або сповільнене зростання протягом 6 років рівня високочутливого С-РБ було пов'язано із ще більшим ризиком цих подій, що свідчить про те, що два вимірювання вмісту високочутливого С-РБ краще, ніж одне для оцінки прогнозу [18].

У пацієнтів з ураженням стовбура лівої коронарної артерії, яким виконали реваскуляризацію, підвищений рівень С-РБ був тісно пов'язаний з виникненням серцевої смерті, інфаркту міокарда (ІМ) протягом трьох років, незалежно від методу реваскуляризації [12]. Підвищення початкового рівня С-РБ було пов'язане зі зростанням у подальшому частоти серцево-судинної та загальної смерті в пацієнтів з попереднім ІМ [15].

Проте прогностичні результати залишаються досі неясними в пацієнтів з ІХС. У метааналізі 83 досліджень у пацієнтів з ІХС з урахуванням С-РБ скоригований відносний ризик становив лише 1,19. Також є дані, що підвищений рівень високочутливого С-РБ був слабо пов'язаний з ускладненнями при ІХС [25]. Деякі результати вказують на те, що, незважаючи на нульовий зв'язок між підвищеними рівнями окремо С-РБ або ХС ЛПНЩ із серцево-судинними подіями, одночасне підвищення рівнів ХС ЛПНЩ і високочутливого С-РБ асоціюється з вищим ризиком ІХС та інших серцево-судинних

захворювань [14]. Також генетичні дані вказують, що сама концентрація С-РБ навряд чи є навіть помірним чинником ІХС [8].

Базальні рівні прозапальних цитокинів – інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-6, ІЛ-18 та фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) – були пов'язані з майбутніми серцево-судинними подіями, хоча точність прогнозу була меншою, ніж у разі використання С-РБ [20]. Базові рівні С-РБ, фібриногену, ІЛ-6, ІЛ-18 і ФНП- α також були пов'язані з ризиком серцево-судинних захворювань. Одночасна оцінка рівнів С-РБ і ФНП- α підвищувала прогноз на 11 %. Разом з тим, рівні рецепторів ФНП- α 1-го типу не асоціювалися з ризиком виникнення ІМ, серцевої недостатності або смерті [17]. Був підтверджений зв'язок ІЛ-6 і кількох додаткових маркерів запалення (лейкоцити, фібриноген, С-РБ, α 2-макроглобулін) з ризиком подальшого розвитку ІХС. Саме ІЛ-6, а не високочутливий С-РБ або фібриноген, був незалежним предиктором раптової смерті в чоловіків, що не мали симптомів, протягом 10 років. Хоча рівень ІЛ-6 у сироватці крові значно пов'язаний із серцево-судинним ризиком, він не суттєво поліпшував прогноз ризику порівняно з традиційними факторами ризику при цукровому діабеті.

Високий рівень ІЛ-8 сироватки крові був пов'язаний зі зменшенням ризику виникнення ІМ серед жінок і збільшенням ризику ІМ серед чоловіків [24]. Підвищений рівень у плазмі крові ІЛ-8 був пов'язаний зі збільшеним ризиком виникнення смерті від усіх причин у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Ця асоціація не залежала від клінічних, лабораторних та ангіографічних змінних, у тому числі сучасних біомаркерів зі встановленою прогностичною ефективністю при гострому коронарному синдромі.

У хворих на стабільну ІХС початково підвищені рівні хемоатрактантного білка-1 моноцитів (MCP-1) у крові були пов'язані з більшою частотою серцево-судинних подій протягом двох років. Водночас ліпіди крові і рівень високочутливого С-РБ не були з цим пов'язані [17]. Відношення нейтрофілів/лімфоцитів у крові може самостійно передбачати виникнення смерті від ІХС у безсимптомній загальній популяції населення. Тому відношення нейтрофілів/лімфоцитів слід розглядати як прогностичний запальний біомаркер при ІХС [16]. Асоційований з ІМ лейкоцитоз крові зворотно корелював з виживанням пацієнтів [21]. Рівні розчинних ендотеліальних молекул клітинної адгезії були пов'язані з подальшим розвитком ІМ, серцевої недостатності та смерті після коригування демографічних і клінічних факторів ризику [16]. Разом з цим показано, що розчинний sCD40L не був пов'язаний із серцево-судинною та загаль-

ною смертністю [11]. Стратегія, що використовує сукупний показник ризику, складений з трьох біомаркерів, може визначити пацієнтів з вищим ризиком розвитку смерті та інших несприятливих кардіоваскулярних подій у короткостроковій і середньостроковій перспективі.

Мета роботи – оцінити зв'язок динаміки імунологічних показників і даних обміну ліпідів та ліпопротеїнів крові у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця з розвитком серцево-судинних подій порівняно з пацієнтами з ішемічною хворобою серця без таких подій протягом 6,5 року спостереження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Хворі на ІХС зі стабільною стенокардією були розподілені на дві групи: до першої групи (n=46) увійшли пацієнти з хронічною ІХС без перенесених серцево-судинних подій за час спостереження, до другої групи (n=36) – пацієнти з хронічною ІХС з виникненням таких подій за 6,5 року спостереження.

До серцево-судинної події відносили перенесений за час спостереження ІМ, ішемічний інсульт як ускладнення атеросклерозу периферичних артерій, прогресування стенокардії та перехід пацієнта до вищого функціонального класу, появу клінічних проявів атеросклерозу судин нижніх кінцівок.

Динаміка факторів ризику в другій та першій групах за 6,5 року спостереження відповідно: гіпертонічна хвороба – з 70 до 78 % (p=0,36) проти з 72 до 79 % (p=0,11), цукровий діабет – з 4 до 4 % (p=0,91) проти з 6 до 9 % (p=0,41), надлишкова маса тіла – з 10 до 10 % (p=0,88) проти з 44 до 35 % (p=0,36), тютюнокуріння – з 40 до 10 % (p=0,11) проти з 28 до 28 % (p=0,76), гіперхолестеринемія – з 70 до 38 % (p=0,12) проти з 56 до 71 % (p=0,31), гіпертригліцеридемія – з 50 до 25 % (p=0,14) проти з 41 до 33 % (p=0,36). У пацієнтів другої та першої груп динаміка наявності супутньої патології була такою: з 20 до 28 % (p=0,34) проти з 24 до 31 % (p=0,38). Групи не відрізнялися між собою за медикаментозним лікуванням: β-адреноблокатори – 62 проти 64 % (p=0,85), антагоністи кальцію – 9 проти 17 % (p=0,53), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту – 56 проти 51 % (p=0,86), статини – 38 проти 36 % (p=0,85), антитромбоцитарні препарати – 56 проти 60 % (p=0,80). Таким чином, розвиток серцево-судинних подій у хворих на хронічну ІХС упродовж 6,5 року спостереження не пов'язаний з динамікою факторів ризику атеросклерозу, супутньою патологією та особливостями лікування.

Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров, яку брали натщесерце.

Для кількісного визначення високочутливого білка гострої фази (С-РБ), цитокінів ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 у сироватці крові і супернатантах мононуклеарних клітин використовували твердофазний імуоферментний метод. Для обліку результатів імуоферментного аналізу використовували аналізатор імуоферментний фотоелектричний іEMS (Labsystems, Фінляндія).

Поглиняльну активність нейтрофілів та моноцитів оцінювали в реакції фагоцитозу з частинками полістиролового латексу за методом Т.І. Івчик [5]. Для оцінки функціонально-метаболическої активності нейтрофілів і моноцитів використовували НСТ-тест (НСТ спонтанний) [5]. Для кількісного визначення розчинного CD40 ligand (sCD40L) і антитіл до окиснених ліпопротеїнів низької щільності (олПНЩ) у сироватці крові використовували відповідно тест-системи для імуоферментного аналізу Bender MedSys (Австрія) і Biomedica Gruppe (Австрія). У сироватці крові визначали рівень імуноглобуліну Е (IgE) імуоферментним методом з використанням наборів ХЕМА (Росія). Визначення кількісного вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та холестериновмісних імунних комплексів проводили за методом М. Digeon та співавторів. Проліферативну неспецифічну активність лімфоцитів на міоген-фітогемаглютенін та специфічну сенсibiliзацію лімфоцитів до антигенів судинної стінки оцінювали в реакції бласттрансформації (РБТЛ) [4]. Імуофенотипування лімфоцитів проводили методом проточної лазерної цитометрії (проточний цитометр FACScan виробництва Becton Dickinson, США) з використанням моноклональних антитіл (Caltag laboratories, США) [1, 3]. Під час аналізу проб на проточному цитофлуориметрі популяції лейкоцитів виділяли на діаграмі, що відображає розсіювання світла в бічному напрямку (Side Scatter або SS) та розсіювання світла в прямому напрямку під малими кутами (Forward Scatter или FS).

Основні фенотипи субпопуляцій лімфоцитів визначали так: В-лімфоцити (CD3-CD19+), загальні Т-лімфоцити (CD3+CD19-), Т-хелпери (CD3+CD4+), Т-цитотоксичні (CD3+CD8+), NK-клітини (CD3-CD16/56+), NK-Т-лімфоцити (CD3+CD16/56+). CD16 у комплексі з CD56 та CD3 використовували з метою ідентифікації природних кілерів (NK-клітин). Абсолютні значення були отримані за технологією двох платформ із використанням результатів гематологічного аналізу. Імунорегуляторний індекс (Th/Tcyt) розраховували як відношення Т-хелперів та Т-цитотоксичних клітин (CD3+CD4+/CD3+CD8+). Визначали також CD40+ (рецептор ко-стимуляції

Таблиця 1

Динаміка показників клітинної ланки специфічного імунітету у хворих на хронічну ІХС з розвитком та без розвитку серцево-судинних подій протягом 6,5 року спостереження (%)

Показник	CD3+19–	CD3+4+	CD3+8+	Th/Tcyt	РБТЛ не специфічний антиген	РБТЛ специфічний антиген	CD95 лц
Перша група	–1	–5	+22	–31*	+14*	0	+132*
Друга група	+15	–5	+50*	–32	+28	+14	+50

* – різниця статистично значуща порівняно з вихідним рівнем показника ($p < 0,05$).

В-лімфоцитів), CD154+ (ліганд CD40 на Т-лімфоцитах), рецептор Fas (APO1), який також називають CD95, один із перших серед родини рецепторів TNF (TNFR), для якого була визначена роль в апоптозі.

Вміст холестерину в складі імунних комплексів встановлювали спектрофотометричним методом з використанням набору реактивів для визначення холестерину (BioSystems, Іспанія) [6]. Рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) оцінювали з використанням біохімічного аналізатора «Експрес-550» (Ciba-Corning, Велика Британія) за допомогою відповідних тест-наборів.

Спектрофотометричним методом на апараті СФ-46 визначали в сироватці крові та атерогенних ліпопротеїнах рівні проміжних і кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду. Активність ферментів антиоксидантного захисту – каталази і супероксиддисмутази – оцінювали з використанням відповідно спектрофотометричного та флюорометричного методів. Вміст кінцевих продуктів окиснювальної модифікації білків у сироватці крові визначали за методом Е.Е. Дубініної та співавт. [2].

Центральні тенденції і розкиданість кількісних ознак представлені медіаною та інтерквартильним інтервалом (значення 25-го та 75-го процентилів). Відмінність між групами вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Для порівняння двох незалежних груп за кількісною ознакою використовували U-критерій Манна – Уїтні для перевірки гіпотези про рівність середніх рангів. При оцінці якісних ознак у групах порівняння зіставляли відносні частоти (відсотки, пропорції, частки). Для аналізу зв'язку двох кількісних і якісних ознак використовували метод рангової кореляції Спірмена із зазначенням коефіцієнта кореляції R та точного значення p .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Зіставлення динаміки показників Т-клітинного імунітету у хворих на хронічну ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій представлено в *табл. 1*.

Так, у другій та першій групах динаміка медіан загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+19–) відповідно становила з 60 до 69 % ($p=0,31$) проти з 71 до 70 % ($p=0,80$), Т-хелперів (CD3+4+) – з 40 до 38 % ($p=0,40$) проти з 40 до 38 % ($p=0,09$), Т-супресорів/цитотоксичних клітин (CD3+8+) – з 22 до 33 % ($p=0,018$) проти з 27 до 33 % ($p=0,10$), нормальних (натуральних) кілерів (CD3-16+56+) – з 11 до 13 % ($p=0,87$) проти з 12 до 13 % ($p=0,50$). Імунорегуляторний індекс Th/Tcyt змінювався відповідно з 1,6 до 1,1 ум. од. ($p=0,13$) проти з 1,6 до 1,1 ум. од. ($p=0,030$), активність баластної трансформації лімфоцитів з неспецифічним антигеном фітогемаглютиніном – з 40 до 51 % ($p=0,12$) проти з 43 до 49 % ($p=0,030$), а в реакції зі специфічним антигеном судинної стінки – з 7 до 8 % ($p=0,11$) проти з 5 до 5 % ($p=0,75$). Динаміка кількості лімфоцитів зі схильністю до апоптозу в другій та першій групах – з 18 до 27 % ($p=0,11$) проти з 12 до 29 % ($p=0,002$).

Таким чином, у хворих на хронічну ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року спостереження виявляється статистично значуще більша активація Т-лімфоцитів та менше зростання кількості лімфоцитів зі схильністю до апоптозу за цей період порівняно з пацієнтами без таких подій.

Дослідження гуморальної ланки імунної відповіді в групі хворих з розвитком серцево-судинних подій за 6,5 року спостереження порівняно з пацієнтами без цих подій показало, що динаміка рівнів медіан загальних ЦІК становила відповідно з 108 до 41 од. опт. щільн. (-62% ; $p=0,028$) проти з 80 до 30 од. опт. щільн. (-62% ; $p=0,0003$), IgE – з

Таблиця 2

Динаміка показників гуморальної ланки специфічного імунітету у хворих на хронічну ІХС з розвитком та без розвитку серцево-судинних подій протягом 6,5 року спостереження (%)

Показник	ЦІК	CD3-19+	IgE	Антитіла до оЛПНЩ
Перша група	-62*	-20*	+180	+43
Друга група	-62*	-37*	+11	-78

* – різниця статистично значуща порівняно з вихідним рівнем показника ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Динаміка показників функціональної активності фагоцитів у хворих на хронічну ІХС з розвитком та без розвитку серцево-судинних подій протягом 6,5 року спостереження (%)

Показник	сНСТ нейтрофілів	ФР нейтрофілів	сНСТ моноцитів	ФР моноцитів
Перша група	-22*	+65*	0	-9
Друга група	-26	+63*	-11	+171

* – різниця статистично значуща порівняно з вихідним рівнем показника ($p < 0,05$). сНСТ – спонтанний тест з НСТ (нітросинім тетразолієм); ФР – функціональний резерв.

74 до 82 (+11 %; $p=0,59$) проти з 39 до 109 МЕ/мл (+180 %; $p=0,13$), антитіл до оЛПНЩ – з 820 до 181 мОд/мл ($p=1,00$) проти з 218 до 312 мОд/мл ($p=0,87$). У другій та першій групах динаміка кількості в крові В-клітин становила відповідно з 14 до 9 ($p=0,043$) проти з 11 до 9 % ($p=0,035$). Зіставлення динаміки показників гуморальної ланки специфічної імунної відповіді у хворих на хронічну ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій представлено в *табл. 2*.

Таким чином, розвиток серцево-судинних подій у хворих на хронічну ІХС упродовж 6,5 року спостереження не супроводжується за цей період особливостями змін досліджуваних показників гуморальної ланки набутого імунітету порівняно з пацієнтами без таких подій.

Аналіз динаміки показників системи фагоцитів не виявив різниці між хворими на хронічну ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року та пацієнтами без подій (*табл. 3*).

У пацієнтів з хронічною ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно

з пацієнтами без подій динаміка медіан кисень-залежного метаболізму нейтрофілів за спонтанним НСТ-тестом відповідно була такою – з 49 до 36 % ($p=0,085$) проти з 50 до 32 % ($p=0,0006$), функціонального резерву нейтрофілів – з 16 до 26 % ($p=0,018$) проти з 17 до 28 % ($p=0,008$), динаміка метаболізму моноцитів за спонтанним НСТ-тестом – з 14 до 12 % ($p=0,78$) проти з 11 до 11 % ($p=0,76$), функціонального резерву моноцитів – з 14 до 38 % ($p=0,89$) проти з 35 до 32 % ($p=0,63$).

Таким чином, розвиток серцево-судинних подій у хворих на хронічну ІХС упродовж 6,5 року спостереження не супроводжується особливостями змін за цей період досліджуваних показників системи фагоцитів порівняно з пацієнтами без таких подій.

Аналіз показників імунного запалення не показав відмінності динаміки їх рівнів у крові у хворих з хронічною ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій (*табл. 4*).

Так, у пацієнтів з хронічною ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порів-

Таблиця 4

Динаміка показників цитокинового профілю у хворих на хронічну ІХС з розвитком та без розвитку серцево-судинних подій протягом 6,5 року спостереження (%)

Показник	С-РБ	ФНП- α у МК	ІЛ-6 у МК	ІЛ-8 у МК	ІЛ-10 у МК
Перша група	+19*	-66	+161*	+93*	-69
Друга група	+16*	-61	+159	+53*	-54

* – різниця статистично значуща порівняно з вихідним рівнем показника ($p < 0,05$). МК – мононуклеарні клітини.

Таблиця 5

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на хронічну ІХС з розвитком та без розвитку серцево-судинних подій протягом 6,5 року спостереження (%)

Показник	ЗХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ	КА
Перша група	+10	-21*	+27*	+10	-18	-9*
Друга група	-13	-50	+11	-13	-49	-8

* – різниця статистично значуща порівняно з вихідним рівнем показника ($p < 0,05$). ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності; КА – коефіцієнт атерогенності.

Таблиця 6

Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічну ІХС з розвитком та без розвитку серцево-судинних подій протягом 6,5 року спостереження (%)

Показник	СПМЛП	ВРОБ	ПОапоВ	Каталаза	Антитіла до оЛПНЩ
Перша група	-43*	+11	+13	+20	+43
Друга група	-63	+52*	-20	-11	-78

* – різниця статистично значуща порівняно з вихідним рівнем показника ($p < 0,05$).

няно з пацієнтами без подій динаміка медіан рівня С-РБ відповідно була такою – з 6,7 до 7,8 мг/л ($p=0,043$) проти з 3,2 до 3,8 мг/л ($p=0,024$), ФНП- α в мононуклеарних клітинах – з 180 до 70 пг/мл ($p=0,50$) проти з 227 до 77 пг/мл ($p=0,12$), ІЛ-6 у мононуклеарних клітинах – з 2239 до 5788 пг/мл ($p=0,47$) проти з 2127 до 5544 пг/мл ($p=0,005$), ІЛ-8 у мононуклеарних клітинах – з 2305 до 3536 пг/мл ($p=0,028$) проти з 1980 до 3820 пг/мл ($p=0,0004$), протизапального ІЛ-10 у мононуклеарних клітинах – з 95 до 44 пг/мл ($p=0,69$) проти з 220 до 68 пг/мл ($p=0,97$).

Таким чином, у хворих на хронічну ІХС упродовж 6,5 року спостереження статистично значуще зростає активність імунного запалення. Розвиток серцево-судинних подій не супроводжується збільшенням за цей період показників імунного запалення порівняно з пацієнтами без таких подій.

Проведено аналіз динаміки показників ліпідного спектра крові у хворих на хронічну ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій (табл. 5).

У пацієнтів з хронічною ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій динаміка медіан рівнів ЗХС відповідно була такою – з 6,9 до 6,0 ммоль/л ($p=0,07$) проти з 5,9 до 6,5 ммоль/л ($p=0,15$), ТГ – з 2,2 до 1,1 ммоль/л ($p=0,08$) проти з 1,9 до 1,5 ммоль/л ($p=0,030$), ХС ЛПВЩ – з 1,15 до 1,28 ммоль/л ($p=0,89$) проти з 1,10 до 1,40 ммоль/л ($p=0,0005$), ХС ЛПНЩ – з 4,7 до 4,1 ммоль/л

($p=0,08$) проти з 4,2 до 4,6 ммоль/л ($p=0,62$), ХС ЛПДНЩ – з 0,43 до 0,22 ммоль/л ($p=0,08$) проти з 0,38 до 0,31 ммоль/л ($p=0,30$), коефіцієнт атерогенності – з 3,9 до 3,6 ум. од. ($p=0,08$) проти з 4,4 до 4,0 ум. од. ($p=0,044$). Таким чином, відсутність серцево-судинних подій у хворих на хронічну ІХС упродовж тривалого спостереження поєднується зі статистично значущим зростанням ХС ЛПВЩ на тлі терапії статинами порівняно з пацієнтами з такими подіями.

Виявлено деякі відмінності між групами в динаміці показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів та білків (табл. 6).

У групі пацієнтів з хронічною ІХС з розвитком серцево-судинних подій упродовж 6,5 року порівняно з пацієнтами без подій динаміка медіан ступеня перекисної модифікації ліпопротеїнів (СПМЛП) була такою – з 7,1 до 2,6 ($p=0,14$) проти з 5,4 до 3,1 ум. од. ($p=0,0008$), вільнорадикального окиснення білків (ВРОБ) – з 3,3 до 5,0 ($p=0,028$) проти з 4,6 до 5,1 ум. од. ($p=0,54$), перекисного окиснення апоВ білків (ПОапоВ) – з 1,00 до 0,80 ($p=0,75$) проти з 0,75 до 0,80 ум. од. ($p=0,92$), каталази – з 9,6 до 8,5 ($p=0,46$) проти з 6,9 до 8,3 мкат/мл ($p=0,27$), кількості автоантитіл до оЛПНЩ – з 820 до 181 ($p=1,00$) проти з 218 до 312 мОд/мл ($p=0,87$).

Таким чином, розвиток серцево-судинних подій у хворих на хронічну ІХС упродовж 6,5 року спостереження поєднується зі статистично значущим зростанням за цей період вільнорадикального

окиснення білків на тлі терапії статинами порівняно з пацієнтами без таких подій.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на хронічну ішемічну хворобу серця протягом 6,5 року статистично значуще зростає активність імунного запалення. Розвиток серцево-судинних подій за цей період не супроводжується зростанням показників імунного запалення порівняно з пацієнтами без таких подій.

2. Виникнення серцево-судинних подій за 6,5 року спостереження супроводжується більшою активацією Т-лімфоцитів та меншим зростанням кількості лімфоцитів зі схильністю до апоптозу порівняно з пацієнтами без таких ускладнень.

3. Розвиток серцево-судинних подій не супроводжується особливостями змін досліджуваних показників гуморальної ланки набутого імунітету та показників системи фагоцитів порівняно з пацієнтами без таких подій.

4. У хворих на хронічну ішемічну хворобу серця виникнення серцево-судинних подій протягом 6,5 року поєднується зі статистично значущим зростанням за цей період активності вільнорадикального окиснення білків порівняно з пацієнтами без таких ускладнень.

5. Відсутність серцево-судинних подій поєднується зі статистично значущим зростанням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності на тлі терапії статинами на відміну від пацієнтів з розвитком таких подій.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: проєкт дослідження – О.Л., М.Л.; концепція дослідження – О.Л., Т.Г.; збір матеріалу – О.Л., О.П.; огляд літератури, написання статті – О.Л.

Література

- Бешешко В.Г., Чумак А.А., Базыка Д.А., Беляева Н.В. Моноклональные антитела в радиационной иммунологии: Методические рекомендации. Киев, 1993. 19 с.
- Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Порогов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы мед. химии. 1995. Т. 41. С. 24-26.
- Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей – лаборантов. М., 2001. – 53 с.
- Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека (рекомендации рабочей группы СПб РО РААКИ). Мед. Иммунология. 1999. Т. 5. № 1. С. 21-43.
- Стефани Д.Ф., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина, 1996. 372 с.
- Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекомендации. Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии. Киев, 1988. 18 с.
- Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). CLINICAL PERSPECTIVE *Circulation*. 2016;133(9):849-58.
- C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC). Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2011;342(15):d548.
- Cavusoglu E, Marmur JD, Yanamadala S, et al. Elevated baseline plasma IL8 levels are an independent predictor of longterm allcause mortality in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):589-94.
- Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, et al. Relation of C-Reactive Protein to Coronary Plaque Characteristics on Grayscale, Radiofrequency Intravascular Ultrasound, and Cardiovascular Outcome in Patients With Acute Coronary Syndrome or Stable Angina Pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS Study). *Amer J Cardiol*. 2014;114(10):1497-503.
- Gergei I, Kálsch Th, Scharnagl H, Kleber ME. Association of soluble CD40L with short-term and long-term cardiovascular and all-cause mortality: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Atherosclerosis*. 2019;291:27-131.
- Kosmidou I, Redfors B, Chen S, et al. C-reactive protein and prognosis after percutaneous coronary intervention and bypass graft surgery for left main coronary artery disease: Analysis from the EXCEL trial. *AHJ*. 2019;210:49-57.
- Landman GWD, Kleefstra N, Groenier KH, et al. Inflammation biomarkers and mortality prediction in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-27). *Atherosclerosis*. 2016;250:46-51.
- Nafari A, Mohammadifard N, Haghghatdoost F, et al. High-sensitivity C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol association with incident cardiovascular events: Isfahan cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1) <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02663-0>.
- Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, et al. Association between temporal changes in C-reactive protein levels and prognosis in patients with previous myocardial infarction – A report from the CHART-2 Study. *Int J Cardiol*. 2019;293:17-24.
- Park M, Kulkarni A, Beatty A, et al. Soluble endothelial cell selective adhesion molecule and cardiovascular outcomes

- in patients with stable coronary disease: A report from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):546-52.
17. Park M, Maristany D, Huang D, et al. Associations of tumor necrosis factor alpha receptor type 1 with kidney function decline, cardiovascular events, and mortality risk in persons with coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*. 2017;263:68-73.
 18. Parrinello CM, Lutsey PL, Ballantyne CM, et al. Six-year change in high-sensitivity C-reactive protein and risk of diabetes, cardiovascular disease, and mortality. *AHJ*. 2015;170(2):380-9.
 19. Penson PE, Long DL, Howard G, et al. Associations between very low concentrations of low density lipoprotein cholesterol, high sensitivity C-reactive protein, and health outcomes in the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Eur Heart J*. 2018;39(40):3641-53. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy533.
 20. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur. Heart J*. 2014;35(9):540-3.
 21. Sager HB, Heidt T, Hulsmans M, et al. Targeting Interleukin-1 β Reduces Leukocyte Production After Acute Myocardial Infarction. CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation*. 2015;132:1880-90.
 22. Shah N, Parikh V, Patel N, et al. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: Insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):390-7.
 23. Tuñón J, Blanco-Colio L, Cristóbal C, Tarín N. Usefulness of a Combination of Monocyte Chemoattractant Protein-1, Galectin-3, and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide to Predict Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Amer J Cardiol*. 2014;113(3):434-40.
 24. Velásquez IM, Frumento P, Johansson K, et al. Association of interleukin 8 with myocardial infarction: Results from the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):173-8.
 25. Woo JS, Kim W, Jang HH, Kim JB. Effect of Platelet Reactivity, Endothelial Function, and Inflammatory Status on Outcomes in Patients With Stable Angina Pectoris on Clopidogrel Therapy. *Amer J Cardiol*. 2014;113(5):786–92.

Dynamics of immunological indicators of blood in patients with chronic coronary artery disease in comparison with the development of cardiovascular episodes during long-term follow-up

O.M. Lomakovsky, M.I. Lutay, T.I. Gavrylenko, O.A. Pidgaina

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to assess the relationship between the dynamics of immunological and blood lipoprotein indicators in patients with chronic coronary artery disease and the development of cardiovascular episodes compared to patients with coronary artery disease without such episodes during 6.5 years of observation.

Materials and methods. Patients with coronary artery disease with stable angina pectoris were divided into two groups: the first group (n=46) included patients without cardiovascular events during the observation period, the second group (n=36) included patients with the occurrence of such events within 6.5 years of observation. The material of the immunological study was peripheral venous blood. To determine the parameters of cellular and humoral innate and adaptive immunity in blood serum and supernatants of mononuclear cells, enzyme immunoassay was used.

Results and discussion. Comparison of the dynamics of T-cell immunity: in the second and first groups, the dynamics of medians of T-suppressors (CD8) – from 22 to 33 (p=0.018) versus 27 to 33 % (p=0.10), the number of lymphocytes with a tendency to apoptosis in the second and first groups it was equal – from 18 to 27 (p=0.11) versus from 12 to 29 % (p=0.002). Between patients with the development of cardiovascular events compared with patients without them, the dynamics of median CRP, respectively, was from 6.7 to 7.8 (p=0.043) versus 3.2 to 3.8 mg/l (p=0.024), IL-6 in mononuclear cells – from 2239 to 5788 (p=0.47) vs. 2127 to 5544 pg/ml (p=0.005), IL-8 in mononuclear cells – from 2305 to 3536 (p=0.028) vs. from 1980 to 3820 pg/ml (p=0.0004), anti-inflammatory IL-10 in mononuclear cells – from 95 to 44 (p=0.69) vs. 220 to 68 pg/ml (p=0.97). Between patients of the second group, compared with the first, the dynamics of median levels of total cholesterol compared, respectively, from 6.9 to 6.0 (p=0.07) versus 5.9 to 6.5 mmol / l (p=0.15), triglycerides (TG) – from 2.2 to 1.1 (p=0.08) vs. 1.9 to 1.5 mmol/l (p=0.030), HDL cholesterol – from 1.15 to 1.28 (p=0.89) versus 1.10 to 1.40 mmol/l (p=0.0005), the dynamics of the median degree of peroxide modification of lipoproteins was from 7.1 to 2.6 (p=0.14) versus from 5.4 up to 3.1 conventional units (p=0.0008), free radical oxidation of proteins – from 3.3 to 5.0 (p=0.028) compared with 4.6 to 5.1 conventional units. (p=0.54).

Conclusions. In patients with stable coronary artery disease, the activity of immune inflammation significantly increases for 6.5 years. The development of cardiovascular events is not accompanied by the peculiarities of the growth of immune inflammation indicators, the peculiarities of changes in the studied parameters of the humoral link of acquired immunity and the parameters of the phagocyte system in comparison with patients without such events. The occurrence of cardiovascular events is accompanied by greater activation of T-lymphocytes and a lower increase in the number of lymphocytes with a predisposition to apoptosis, a significant increase in free radical oxidation of proteins during this period compared to patients without such complications. The absence of the development of cardiovascular events is combined with a significant increase in HDL cholesterol during statin therapy.

Key words: immune inflammation, cellular and humoral immunity, coronary heart disease, cardiovascular complications.