

УДК 616.612-017

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ РАННИХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ SICAM-1 И SICAM-3 ПРИ ДИЛАТАЦИОННОЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЯХ

А. Н. Чепурная, К. А. Хамитова, В. И. Никуличева, Д. Р. Вагапова, Г. Ш. Сафуанова*
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

PECULIARITIES OF PRODUCING EARLY INFLAMMATORY MARKERS OF INTERCELLULAR ADHESIVE MOLECULES SICAM-1 AND SICAM-3 IN DILATATION AND ISCHEMIC CARDIOMYOPATHIES

A. N. Chepurnaya, K. A. Khamitova, V. I. Nikulicheva, D. R. Vagapova, G. Sh. Safuanova*
Bashkir State University of Medicine, Ufa, Russian Federation

Цель. Изучить характер продукции молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и ICAM-3 у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и ишемической кардиомиопатией (ИКМП) и обосновать их значение при этих заболеваниях.

Материалы и методы. Под наблюдением были 60 больных КМП III–IV функционального класса ХСН (NYHA, 2003). Из них 31 пациент с ДКМП (мужчин – 26 (76,4%), женщин – 8 (23,6%), средний возраст – $44,6 \pm 2,23$ г.), 29 – с ИКМП (мужчин – 23 (56,0%), женщин – 15 (44%), средний возраст – $58,0 \pm 0,05$ г.). Контрольную группу составили 37 практически здоровых лиц.

Результаты. Концентрация адгезивной молекулы ICAM-1 оказалась достоверно ниже при ДКМП и при ИКМП, чем показатели контрольной группы: при ДКМП – $45,05 \pm 2,869$ нг/мл, при ИКМП – $39,93 \pm 2,046$ нг/мл (в контроле – $430,9 \pm 24,1$ нг/мл, $p=0,001$). Содержание молекул адгезии ICAM-3 достоверно оказалось выше аналогичных показателей контроля, и при ДКМП составило $13,83 \pm 0,78$ нг/мл (у здоровых – $8,69 \pm 0,35$ нг/мл, $p=0,000$), при ИКМП – $13,48 \pm 1,008$ нг/мл ($p=0,000$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о нарушении межклеточных контактов эндотелия с лейкоцитами, нарушения хоминга их в очаг воспаления, что обуславливает хронизацию воспалительного процесса.

Ключевые слова. Дилатационная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия, маркеры воспаления, адгезивные молекулы ICAM-1 и ICAM-3.

Aim. To study the character of production of intercellular adhesive molecules ICAM-1 and ICAM-3 in patients with dilatation cardiomyopathy (DCMP) and ischemic cardiomyopathy (ICMP) and to ground their significance in these diseases.

© Чепурная А. Н., Хамитова К. А., Никуличева В. И., Вагапова Д. Р., Сафуанова Г. Ш., 2014
e-mail: khamitovaks@list.ru
тел. 8 987 25 09 750

[Чепурная А. Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и общеврачебной практики ИПО; Хамитова К. А. (*контактное лицо) – аспирант кафедры терапии и общеврачебной практики ИПО; Никуличева В. И. – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общеврачебной практики ИПО; Вагапова Д. Р. – кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике; Сафуанова Г. Ш. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии и общеврачебной практики ИПО].

Materials and methods. 60 patients with CMP III–IV of functional class CHF (NYHA, 2003) were under observation. Out of them, there were 31 patients with DCMP (26 men – 76,4%, 8 women – 23,6%) with a mean age of $44,6 \pm 2,23$ years, 29 patients with ICMP – (23 men – 56,0%, 15 women – 44%) with a mean age of $58,0 \pm 0,05$ years. The control group consisted of 37 practically healthy persons.

Results. Adhesive molecule ICAM-1 concentration appeared to be reliably lower in DCMP and in ICMP compared to control indices and was in DCMP – $45,05 \pm 2,869$ ng/ml, in ICMP – $39,93 \pm 2,046$ ng/ml (in control – $430,9 \pm 24,1$ ng/ml, $p=0,001$). Adhesive molecule ICAM-3 content was higher than the analogous control indices: DCMP – $13,83 \pm 0,78$ ng/ml (in healthy – $8,69 \pm 0,35$ ng/ml, $p=0,000$); ICMP – $13,48 \pm 1,008$ ng/ml ($p=0,000$).

Conclusion. The obtained data prove presence of impaired intercellular contacts between endothelium and leukocytes, disturbed homing into inflammatory focus that causes chonization of inflammatory process.

Key words. Dilatation cardiomyopathy, ischemic cardiomyopathy, inflammatory markers, adhesive molecules ICAM-1 and ICAM-3.

ВВЕДЕНИЕ

Под термином «кардиомиопатии» (КМП) понимаются тяжелые поражения миокарда невыясненной природы с прогрессирующим течением и его дисфункцией [16]. Специфического лечения этих заболеваний до сих пор не существует, а имеющиеся методы лечения направлены на облегчение хронической сердечной недостаточности (ХСН) и на купирование опасных для жизни аритмий и не имеют этиологической специфичности [15]. В практике кардиолога наиболее часто встречаются дилатационная (ДКМП) и ишемическая кардиомиопатии (ИКМП), которые влекут за собой развитие актуальных и социально значимых проблем вследствие высокой смертности больных от этих заболеваний, продолжающей расти. Наличие ДКМП и ИКМП всегда означает неблагоприятный жизненный прогноз для больных. До сих пор нет единого мнения о классификации, этиологии, патогенезе и этиотропном лечении этих заболеваний [8]. Высказываются суждения, что в происхождении КМП, несомненно, играют роль генетические факторы [11], вирусы [2], иммунные нарушения [12, 13] и воспалительные изменения миокарда инфекционной природы, в частности миокардиты, которые часто остаются нераспознанными [1, 2, 8]. В связи с этим внимание ис-

следователей привлекает изучение ранних маркеров воспаления, межклеточных адгезивных молекул при различных заболеваниях, ответственных за взаимодействие эндотелиальных клеток, гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов и их миграцию в зону воспаления, и составляющих основу локальной воспалительной реакции, стимулирующих хоминг клеточных элементов, подтягивание необходимых клеток к эндотелию в очаг воспаления [16, 19]. Считается, что молекула адгезии ICAM-1 может служить маркером оценки интенсивности воспаления и оценки эффекта от лечения [7]. Молекулам адгезии ICAM-3 принадлежит важная роль в инициации иммунного ответа и формировании межклеточных синапсов между антигенпрезентирующими клетками. Молекулы ICAM-3, являющиеся представителями суперсемейства иммуноглобулинов, В- и Т-лимфоцитов, эндотелия сосудов, способствуют фиксации лимфоцитов и других лейкоцитов к эндотелию сосудов и обеспечивают их взаимодействие [3]. Содержание молекул адгезии коррелирует с количеством лейкоцитов и функциональной их активностью и является показателем тяжести течения воспаления и прогноза [10].

Недостаточная изученность роли ранних маркеров воспаления адгезивных молекул при КМП обуславливает актуальность и значимость выбранной нами цели исследования.

Цель работы – изучить характер продукции молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и ICAM-3 у больных ДКМП и ИКМП и обосновать их значение при этих заболеваниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением были 60 больных КМП III–IV функционального класса ХСН (НУНА, 2003), из них 31 пациент с ДКМП (мужчин – 26 (76,4%), женщин – 8 (23,6%), средний возраст – $44,6 \pm 2,23$ г.); 29 – с ИКМП (мужчин – 23 (56,0%), женщин – 15 (44%), средний возраст – $58,0 \pm 0,05$ г.). Контрольную группу составили 37 практически здоровых лиц.

Диагноз КМП устанавливался согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (ВОЗ, 1995), стандартам (протоколам) диагностики и лечения больных КМП и ХСН. Критериями включения были наличие диагностируемой ДКМП с применением ЭхоКГ, ЭКГ, коронарографии, отсутствие коронарной патологии, снижение сократительной функции миокарда, диффузный гипокинез с учетом подтверждающих показателей внутрисердечной и центральной гемодинамики с расширением всех камер сердца. Для ИКМП критериями включения были наличие ИБС, атеросклероза коронарных артерий, расширение всех камер сердца до уровня кардиомегалии. Критериями исключения из исследования были больные с аортальной регургитацией и стенозом, с протезированными клапанами, имплантированными кардиостимуляторами и пациенты с тяжелой внесердечной соматической патологией. Включение больных и здоровых в исследование происходило с их информированного согласия в соответствии со статьей 31 кодекса РФ «Об охране здоровья граждан».

Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «БГМУ».

Количество растворимой молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 (SICAM-1) и ICAM-3 (SICAM-3) в сыворотке крови определяли иммуноферментным анализом (Bender MedSystems, Австрия) согласно инструкции изготовителя. Метод определения ICAM-1 и ICAM-3 основан на твердофазном иммуноферментном анализе с использованием поликлональных антител к исследуемой адгезивной молекуле. В молекулах при добавлении исследуемого образца во время первой инкубации происходит связывание исследуемого SICAM с поликлональными антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. Во время второй инкубации конъюгат поликлональных антител к ICAM с пероксидазой связывается SICAM, иммобилизованным в ходе первой инкубации. Во время инкубации с раствором тетраметилбензилина происходит окрашивание раствора в лунках, а степень окраски прямо пропорциональна концентрации исследуемой адгезивной молекулы в анализируемых пробах. Затем, после измерения величины оптической плотности раствора в лунках, на основании калибровочного графика рассчитывалась концентрация SICAM в исследуемых образцах. Анализ проводили с использованием неразбавленных образцов сыворотки. Образцы сыворотки замораживались и хранились при температуре не более -20°C . Забор крови производился в утреннее время между 8 и 9 часами, после ночного голодания. Кровь брали из локтевой вены по стандартной методике.

Статистическая обработка данных проводилась с применением программного пакета BioStat 2007 с вычислением средних величин, ошибки средней, определением значимости различий средних величин с использованием критерия *t*-Стьюдента и уровня значимости различий (*p*). Различия считали значимыми при $p < 0,05$ [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики характеризовались достоверным снижением артериального давления у больных ДКМП и ИКМП, ударного объема (УО), минутного объема (МО), ударного индекса (УИ), систолического индекса (СИ), общего периферического сопротивления (ОПС), ударного периферического сопротивления (УПС), конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО), размеров правого (ПП) и левого (ЛП) предсердий и фракции выброса (ФВ).

Концентрация адгезивной молекулы ICAM-1 оказалась достоверно ниже при ДКМП и при ИКМП, чем показатели контрольной группы, и составила при ДКМП $44,7 \pm 2,49$ нг/мл, при ИКМП – $38,9 \pm 2,25$ нг/мл (в контроле – $430,9 \pm 24,1$ нг/мл, $p=0,001$) (таблица). Содержание молекул адгезии ICAM-3 оказалось достоверно выше аналогичных в контроле и при ДКМП составило $13,76 \pm 0,66$ нг/мл (у здоровых – $8,69 \pm 0,66$ нг/мл, $p<0,05$), при ИКМП – $13,16 \pm 0,16$ нг/мл ($p=0,01$). Сравнение концентрации молекул адгезии ICAM-1 и ICAM-3 выявило схожесть их содержания в группах с ДКМП и ИКМП (различия не достоверные, ICAM-1, $p=0,116$; ICAM-3, $p=0,633$), что свидетельствует о патогенетической идентичности воспалительного процесса при этих заболеваниях.

Анализ показателей периферической крови обнаружил, что число лейкоцитов у больных ДКМП составило в среднем $8,9 \pm 0,65 \cdot 10^9$ /л, при ИКМП – $7,6 \pm 0,41 \cdot 10^9$ /л (у здоровых – $5,5 \pm 0,6 \cdot 10^9$ /л), при ДКМП палочкоядерных – $3,9 \pm 0,3\%$, при ИКМП – $2,7 \pm 0,3\%$ (у здоровых – $3,8 \pm 0,3\%$), сегментоядерных при ДКМП – $63,1 \pm 2,96\%$, при ИКМП – $60,1 \pm 3,33\%$ (у здоровых – $59,1 \pm 0,13\%$), моноцитов при ДКМП – $7,9 \pm 0,71\%$, при ИКМП – $7,6 \pm 0,69\%$ (у здоровых – $5,4 \pm 0,1\%$), лимфоцитов при ДКМП – $26,7 \pm 2,36\%$, при ИКМП – $28,4 \pm 1,83\%$ (в контроле – $29,0 \pm 1,2\%$), эозинофилов при ДКМП – $3,6 \pm 1,30\%$, при ИКМП – $3,8 \pm 0,73\%$ (в контроле – $2,6 \pm 0,1\%$). Для ДКМП и ИКМП характерными были умеренные лейкоцитоз, нейтрофилез и моноцитоз.

У больных ДКМП корреляционный анализ показал наличие достоверной зависимости ICAM-1 и лимфоцитов периферической крови ($r=0,4755$), ICAM-1 и СОЭ ($r=-0,6061$), эритроцитов и ICAM-1 ($r=-0,4668$), между ICAM-3 и числом тромбоцитов ($r=0,6336$). Недостоверные взаимосвязи установлены между ICAM-1 и сегментоядерными гранулоцитами ($r=0,046$), ICAM-1 и моноцитами ($r=0,29$), ICAM-3 и сегментоядерными гранулоцитами ($r=0,31$).

При ИКМП достоверные корреляционные зависимости установлены между ICAM-1 и лимфоцитами ($r=-0,99$), ICAM-1 и палочкоядерными гранулоцитами ($r=-1$), ICAM-1 и сегментоядерными гранулоцитами ($r=1,0$),

Показатели концентрации в сыворотке крови адгезивной молекулы ICAM-1 и ICAM-3 у больных дилатационной и ишемической кардиомиопатиями

Показатель	Контроль, $M \pm m, n=17$	ДКМП, $M \pm m, n=31$	ИКМП, $M \pm m, n=29$	p_1	p_2	p_3
ICAM-1, нг/мл	$430,9 \pm 24,1$	$45,05 \pm 2,869$	$39,93 \pm 2,046$	0,000	0,000	0,116
ICAM-3, нг/мл	$8,6 \pm 0,35$	$13,83 \pm 0,78$	$13,48 \pm 1,008$	0,000	0,000	0,783

Примечание: p_1 – обозначена достоверность показателей ДКМП по отношению к контролю; p_2 – достоверность показателей ИКМП по отношению к контролю; p_3 – достоверность между показателями ДКМП и ИКМП.

ICAM-1 и ICAM-3 ($r=0,46$), ICAM-3 и палочкоядерными гранулоцитами ($r=-1$), ICAM-3 и моноцитами ($r=0,93$), а недостоверные корреляции – между ICAM-3 и лимфоцитами ($r=-0,267$), ICAM-1 и числом лейкоцитов ($r=0,09$), ICAM-1 и моноцитами ($r=-0,16$). Анализ свидетельствует о нарушении корреляции между функционально зависимыми величинами, что обуславливает нарушение взаимодействия лейкоцитов с эндотелием, хемотаксиса лейкоцитов в очаг воспаления, что является неблагоприятным прогностическим фактором.

Таким образом, дефицит ICAM-1 у больных ДКМП и ИКМП приводит к нарушению естественных функций ICAM-1, в частности, к нарушению процессов хемотаксиса лейкоцитов в очаг воспаления, трансэндотелиальной миграции моноцитов, лимфоцитов в очаг воспаления и взаимодействия с эндотелием. Поскольку в функции адгезивной молекулы ICAM-3 входит индуцирование взаимодействия иммунокомпетентных клеток в системе воспаления, поэтому увеличение ее концентрации обуславливает рецидивы воспалительной реакции и хронизацию воспаления [3]. Дефицит адгезивной молекулы ICAM-1, несомненно, приводит у больных ДКМП и ИКМП к нарушению хоминга и подтягиванию к эндотелию моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и перемещению их в очаг воспаления, и поэтому адгезивная молекула ICAM-1 является ранним маркером воспалительного процесса еще на ранних доклинических стадиях воспаления [4]. Таким образом, можно считать, что у больных ДКМП и ИКМП нарушен процесс «пожирания», уничтожения внутренних и внешних антигенов, обуславливающих хронизацию воспаления с нарушением взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток [14]. Есть данные других исследователей, полученные при других заболеваниях, считающих, что ICAM-1 и ICAM-3 составляют основу воспалительной реакции

при гнойных заболеваниях [6], при анемиях хронических заболеваний [10] и других заболеваниях воспалительного характера [18]. Можно считать адгезивную молекулу ICAM-1 и ICAM-3 ранними предикторами воспалительной реакции и при ДКМП и при ИКМП, а снижение концентрации ICAM-1 и увеличение ICAM-3 свидетельствуют о затяжном воспалительном процессе у этого контингента больных.

Выводы

1. У больных ДКМП и ИКМП наблюдается дефицит эндотелиальной адгезивной молекулы ICAM-1, что обуславливает нарушение процессов хемотаксиса лейкоцитов в очаг воспаления, трансэндотелиального процесса хоминга моноцитов, лимфоцитов к эндотелию и является маркером хронизации воспалительной реакции у этого контингента больных.

2. У пациентов с ДКМП и ИКМП увеличение содержания адгезивной молекулы семейства иммуноглобулинов ICAM-3 вследствие трансэндотелиальных нарушений процессов миграции гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов в очаг воспаления обуславливает хронизацию воспалительной реакции.

3. При ДКМП и ИКМП установлены аналогичные особенности продукции адгезивных молекул ICAM-1 и ICAM-3, что свидетельствует о патогенетической идентичности воспалительного процесса в миокарде у этого контингента больных.

Библиографический список

1. Белявский Е.А., Зыков К.А., Нарусов О.Ю., Масенко В.П., Скворцов А.А., Щедрина А.Ю., Терещенко С.Н. Воспалительная кардиомиопатия: современное состояние проблемы. Терапевтический архив 2010; 8: 62–71.
2. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Дземешкевич С.Л., Фролова Ю.В., Седов В.П.,

- Гагарина Н.В., Сулимов В.А., Абугов С.А., За-
клязьминская Е.В., Донников А.Е., Кадочни-
кова В.В., Куприянова А.Г., Зайденов В.А.,
Белецкая Л.В. Дилатационная кардиомио-
патия как клинический синдром: опыт
нозологической диагностики с использо-
ванием биопсии и подходы к лечению.
Терапевтический архив 2011; 9: 41–48.
3. Голенков А.К., Барышников А.Ю., Баки-
ров А.Б. Клиническое значение линейно-
адгезивного фенотипирования лимфопро-
лиферативных заболеваний. Уфа 2004; 178.
4. Закляков И.К., Киселев М.А. Исследование
уровня некоторых адгезивных молекул при
диабетических микроангиопатиях. Вестник
РУДН. Серия: Медицина 2008; 8: 254.
5. Кардиология: национальное руководство /
под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова,
Н. А. Шостак, С. С. Якушин, Е. В. Филлипов.
М.: Гэотар Медиа 2007; 887–900.
6. Латыпов Х.И., Садыков Ф.Г., Никуличе-
ва В.И. Роль адгезивной молекулы ICAM-3
в развитии гнойно-воспалительных забо-
леваний мягких тканей у детей с железо-
дефицитными анемиями. Медицинский
вестник Башкортостана 2011; 4: 77–79.
7. Михалева О.О. Особенности иммунной
защиты организма при хронической об-
структивной болезни легких в зависимо-
сти от характера бактериальной и мико-
тической сенсibilизации: автореф. дис. ...
канд. мед. наук. Уфа 2008; 25.
8. Мусеев В.С., Киякбаев Т.К. Кардиомиоп-
атии и миокардиты. М.: Гэотар-Медиа 2012;
350.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ ме-
дицинских данных. Применение при-
кладных программ Statistica. М.: Медиа-
сфера 2002; 312.
10. Сморгалова Е.В. Иммуногематологиче-
ские особенности железодефицитной
анемии и анемии хронических заболева-
ний: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа
2012; 24.
11. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Мелехов А.В.
Генетические мутации I-актина тропони-
на. Сердце 2004; 4 (3): 203–208.
12. Татенкулова С.И., Мареев В.Ю., Зыков К.А.,
Беленков Ю.Н. Роль гуморальных воспа-
лительных факторов в патогенезе ишеми-
ческой болезни сердца. Кардиология 2009;
1 (49): 4–8.
13. Цурко В.В., Леоненко И.В., Егоров И.В.,
Красносельский М.Е. Роль медиаторных
механизмов в иммунопатогенезе воспа-
ления при сердечно-сосудистых заболе-
ваниях и остеопорозе. Терапевтический
архив 2009; 6 (81): 92–96.
14. Четурная А.Н., Никуличева В.И., Хамито-
ва К.А., Рахматуллина А.Р., Сафуано-
ва Г.Ш. Актуальные аспекты и место нару-
шений иммунитета в патогенезе дилатаци-
онной и ишемической кардиомиопатий.
Обзор и собственные данные. Медицинский
вестник Башкортостана. 2011; 3: 58–64.
15. Шостак Н.А., Якушин С.С., Филиппов Е.В.
Кардиомиопатии. Кардиомиопатия: нацио-
нальное руководство / под ред. Ю. Н. Бе-
ленкова, Р. Г. Оганова. М.: Геотар-Медиа
2007; 887–900.
16. Bames P.J. New approaches to COPD. Eur.
Respir. Rev. 2005; 14: 2–11.
17. Bridgen W. Uncommon myocardial diseases
the noncoronary cardiomyopathies. Lancet
1957; 273: 1179–1184.
18. Ohta N., Fukases S., Aoyagi M. Serum levels of
soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM-
1 and E-selectin in patients with Wegener's
granulomatosis. Auris Nasus. Laryngs 2001; 4
(1/28): 311–314.
19. Pitter B. T., Kay N. C., Jeeinek D. F. Interferon-
induced increase of CD38 surface expres-
sion in B-CLL leukemic cells restricted to
the CD38-positive subset. Blood 2002; 11
(100, part 1): 382.
20. Soler N. Modulation of airway inflammation
to prevent exacerbation of COPD. Eur. Res-
pir. J. 2005; 14: 78–82.

Материал поступил в редакцию 30.12.2013