

ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КАК МЕХАНИЗМ АДАПТАЦИИ ПРИ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ

Аникин В.В., Беганская Н.С.

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тверь, Россия (170100, г. Тверь, ул. Советская, 4), e-mail: beganska-ia@mail.ru

Проведено исследование некоторых показателей цитокинового профиля у 62 больных с соединительнотканной дисплазией (СТД) на примере пролапса митрального клапана (ПМК), диагностированного клиническими и эхокардиографическими данными. Изучаемые цитокины (интерлейкин-6, интерлейкин-10) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора ООО «Цитокин» (Россия). Установлено, что у 38,7% обследованных имеется повышенный уровень сывороточного интерлейкина-10, а при сочетании ПМК с иными малыми аномалиями сердца его содержание в сыворотке крови превышало контрольные значения в 1,4 раза ($p < 0,05$). Кроме того, сывороточный уровень интерлейкина-10 снижался с уменьшением частоты заболеваемости ОРВИ больных с ПМК ($p < 0,05$), а с увеличением степени пролабирования митрального клапана выявлена тенденция повышения содержания этого противовоспалительного цитокина ($p < 0,05$). На основании полученных данных можно предположить, что повышение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 носит приспособительный характер и является, возможно, адаптивным механизмом регуляции иммунных нарушений и межклеточных взаимодействий в качестве попытки подавить воспалительный процесс мезенхимального и инфекционного генеза.

Ключевые слова: соединительнотканная дисплазия (СТД), пролапс митрального клапана (ПМК), цитокины, интерлейкин-10 (ИЛ-10).

CHANGE OF THE CYTOKINES' S PROFILE AS THE ADAPTATION MECHANISM AT DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE

Anikin V.V., Beganskaya N.S.

Tver State Medical Academy, Tver, Russia (170100, Tver, Sovetskaya St., 4), e-mail: beganska-ia@mail.ru

Research of some indicators of a cytokines' s profile at 62 patients with dysplasia of connective tissue (DST) on an example of a mitral valve prolapse (MVP) diagnosed by clinical and echocardiographic data is carried out. Studied cytokines (interleukin-6, interleukin-10) in serum of blood determined by a method of the immune-enzyme assay by a set "Cytokin» (Russia). It is established that 38,7 % surveyed have a raised serum level of interleukin-10, and at a combination of MVP to other small anomalies of heart its content in serum of blood exceeded control values in 1,4 times ($p < 0,05$). Besides, level interleykin-10 in serum of blood decreased with reduction of frequency of incidence of acute respiratory virus infections of patients with MVP ($p < 0,05$), and with increase in degree of a prolapse of the mitral valve is revealed by a tendency of increase of the contents of this anti-inflammatory cytokin ($p < 0,05$). On the basis of the received data it is possible to assume that increase of concentration anti-inflammatory cytokin IL-10 has adaptive character and is, probably, adaptive mechanism of regulation of immune violations and intercellular interactions as attempt to suppress inflammatory process mesenchymal and infectious character.

Key words: dysplasia of connective tissue (DST), mitral valve prolapse (MVP), cytokines, interleukin-10 (IL-10).

Введение

В настоящее время широкий интерес для исследователей представляет изучение иммунологического статуса у больных с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [2]. В частности, пристальное внимание уделяется изучению цитокинового профиля при соединительнотканной дисплазии (СТД) [6; 7]. Установлено, что цитокины, являясь межклеточными регуляторами иммунных реакций, участвуют и в регуляции синтеза коллагена, генетически детерминированный дефект которого ассоциирован с

диспластическими проявлениями [3; 4; 7]. Кроме того, достаточно высокая частота встречаемости у больных с ДСТ хронических инфекционных заболеваний также обуславливает активацию синтеза провоспалительных цитокинов (в том числе интерлейкина-1 β) [6]. Между тем состояние регуляторного звена иммунитета при ДСТ остается мало изученным и не теряет своей актуальности. Более того, практически нет сведений, подробно описывающих цитокиновый статус при наиболее часто встречающемся кардиальном проявлении СТД пролапсе митрального клапана (ПМК) [1; 5; 8; 9]. В связи с этим представилось целесообразным провести количественную оценку содержания у лиц с ПМК таких цитокинов, как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-10 (ИЛ-10). Известно, что ИЛ-6, являясь провоспалительным цитокином, продуцируется различными клетками, в том числе фибробластами, макрофагами, оказывая системный эффект. В свою очередь ИЛ-10, являясь регулятором синтеза и высвобождения ряда цитокинов, обладает противовоспалительным действием. Вместе с тем функциональная активность этих интерлейкинов при ДСТ остается недостаточно изученной, в связи с чем предпринято изучение цитокинового профиля при соединительнотканной дисплазии на примере ПМК.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 62 больных с ПМК при ДСТ (средний возраст – 21,78 \pm 5,7 года, мужчин – 42, женщин – 20), верифицированным клиническими (в том числе аускультативными) и эхокардиографическими данными. Основным критерием наличия ПМК являлось выявляемое при ультразвуковом исследовании сердца выбухание одной и/или обеих створок митрального клапана в полость левого предсердия во время систолы желудочков на 3 мм и более над уровнем митрального кольца в парастернальной позиции по длинной оси сердца. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу (мужчин – 14, женщин – 6), возрасту (средний возраст – 17,8 \pm 1,3 года), без внешних и эхокардиографических признаков ДСТ. Содержание фракций межклеточных цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-10) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора ООО «Цитокин» (Россия). Статистический анализ данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2000, Statistica 6.1. Количественные значения с нормальным распределением представлены в виде средней и стандартной ошибки средней (M \pm δ). Достоверными считали различия при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что из 62 обследованных у 24 (38,7%) имеется повышенный уровень сывороточного ИЛ-10. Более того, отмечена тенденция увеличения содержания ИЛ-10 у больных с ПМК при наличии иных малых аномалий сердца (МАС), таких как пролапс трикуспидального клапана, открытое овальное окно, аномально расположенная хорда левого

желудочка, являющихся подтверждением наличия и выраженности мезенхимальной дисплазии. При этом средний уровень концентрации ИЛ-10 у лиц с ПМК в сочетании с другими МАС превышал контрольные значения в 1,4 раза ($p < 0,05$). Вместе с тем содержание ИЛ-6 у больных с ПМК не отличалось от его уровня у здоровых лиц. Полученные данные отражены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты определения интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови у больных с ПМК и у здоровых лиц

Показатель, пг/мл	Здоровые лица (n=20)	Все больные с ПМК	
		Больные с ПМК (n=20)	Больные с ПМК и иными МАС (n=42)
ИЛ-10	10,42±1,57	11,84±0,07 ($p < 0,05$)	14,34±1,05 ($p < 0,05$)
ИЛ-6	6,22±0,53	6,16±0,78	6,69±1,5

Примечание: p – статистически значимое различие значений между отдельной группой больных с ПМК и здоровыми лицами.

Выявленные изменения сывороточного содержания ИЛ-10 у больных с ПМК и иными МАС, возможно, представляют собой ответную реакцию иммунной системы, направленную на подавление мезенхимального воспаления различной выраженности.

Обращали на себя внимание выявленные различия в концентрации ИЛ-10 у больных с разной степенью пролабирования митрального клапана, проявляющиеся тенденцией повышения содержания этого противовоспалительного цитокина с увеличением выраженности ПМК ($p < 0,05$), что, вероятно, связано (как и в случае сочетания ПМК с иными МАС) с компенсаторным подавлением мезенхимального воспаления (рис. 1).

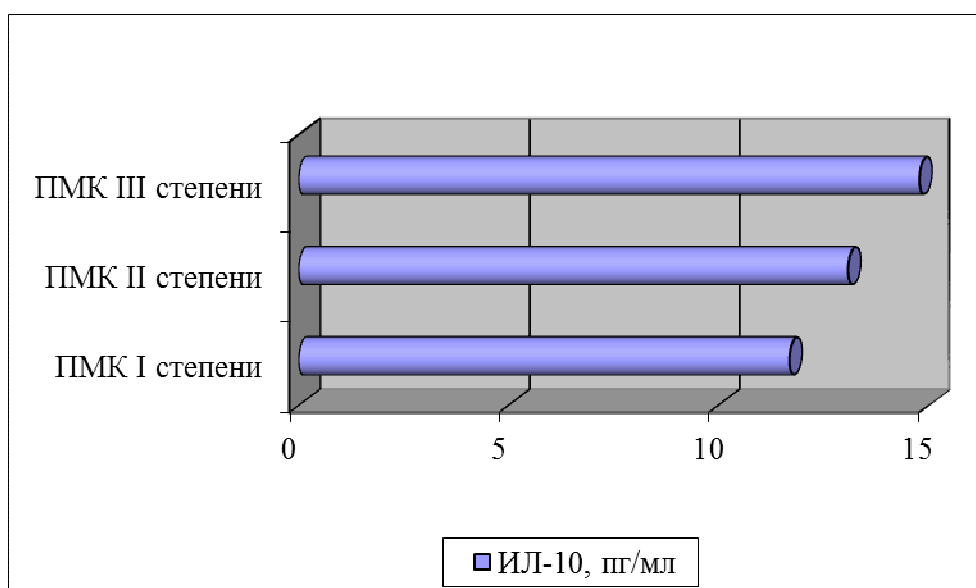


Рис. 1 . Содержание ИЛ-10 при различной степени выраженности ПМК.

В ходе исследования представилось возможным проанализировать наличие взаимосвязи между содержанием ИЛ-10 у больных с ПМК и частотой случаев инфекционных заболеваний в год. Оказалось, что уровень изучаемого нами цитокина в сыворотке крови понижался с уменьшением частоты заболеваемости ОРВИ. Так, у пациентов, отмечающих более трех случаев болезни в год, содержание ИЛ-10 в 1,3 раза выше ($16,42 \pm 1,6$ пг/мл) его концентрации при более редкой заболеваемости ($12,6 \pm 3,37$ пг/мл) при $p < 0,05$. Можно предположить, что повышенный уровень ИЛ-10 в данной ситуации носит приспособительный характер в качестве попытки регуляторных ресурсов организма подавить воспалительный процесс инфекционного генеза.

Таким образом, выявленный цитокиновый дисбаланс у больных с ПМК свидетельствует о важной роли отдельных интерлейкинов в генезе определенных клинических проявлений при ДСТ, проявляющейся кардиальными изменениями в виде ПМК. Можно предположить, что повышение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 носит приспособительный характер и является своего рода адаптивным механизмом регуляции иммунных нарушений и межклеточных взаимодействий в качестве попытки подавить воспалительный процесс мезенхимальной и инфекционной природы. Вместе с тем имеющийся при соединительнотканной дисплазии фоновый воспалительный процесс (при ПМК, главным образом, мезенхимального генеза) сопровождается цитокиновым дисбалансом с повышением в сыворотке крови определенных провоспалительных интерлейкинов [6], что объясняет роль последних в инициализации и поддержании воспаления. Выявленный в проведенном исследовании достаточно высокий уровень противовоспалительного ИЛ-10 в качестве ответной реакции на фоновое воспаление, возможно, связан со сбоем адаптивных механизмов организма в связи с неспособностью полностью нивелировать воспалительный процесс при ПМК. Тем не менее эта проблема оставляет много вопросов и требует дальнейшего изучения цитокинов как медиаторов межклеточного взаимодействия.

Выводы

1. У значительного количества больных с ПМК при соединительнотканной дисплазии выявлено повышенное содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10.
2. Обнаруженный при первичном ПМК повышенный уровень цитокина ИЛ-10 является адаптивным механизмом регуляции иммунных нарушений и межклеточных взаимодействий и направлен на подавление воспалительного процесса мезенхимальной и инфекционной природы.

Список литературы

1. Аникин В.В., Невзорова И.А., Иванова Л.Г. Возможности холтеровского мониторирования ЭКГ в диагностике аритмий у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана // Вестник аритмологии. – 2003. - № 32. – С. 31-31.
2. Аникин В.В., Беганская Н.С. Клинические проявления иммунного дисбаланса при соединительнотканной дисплазии // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2012». – М., 2012. – С. 32.
3. Беганская Н.С., Аникин В.В. Состояние аутоколлагенового иммунитета у больных с пролапсом митрального клапана при соединительнотканной дисплазии // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященной 70-летию профессора А.А. Чумакова. – Ярославль, 2012. – С. 258.
4. Гладких Н.Н., Байбанова А.Б. Интерферон- γ и аутоантитела к коллагену I типа при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // От диспансеризации к высоким технологиям : материалы Рос. нац. конгресса кардиологов (Москва, 10-12 октября 2006 г.) ; Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. - № 5 (прил. 6). – С. 91-92.
5. Земцовский Э.В. Пролапс митрального клапана. – СПб. : Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010. – 160 с.
6. Ягода А.В., Гладких Н.Н., Семенова А.Б. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани, ассоциированная с хроническими заболеваниями ЛОР-органов: особенности фенотипа и уровень сывороточных цитокинов // Медицинская помощь. – 2007. - № 2. – С. 29-32.
7. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Состояние аутоиммунитета к коллагену и цитокиновый профиль у пациентов с пролапсом митрального клапана // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. - № 2. – С. 30-33.
8. Freed L.A. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – Vol. 40 (7). - P. 1298-1304.
9. Muresian H. The clinical anatomy of the mitral valve // Clinical anatomy. – 2009. – Vol. 22 (1). – P. 85-98.

Рецензенты:

Виноградов Владимир Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздрава России, г. Тверь.

Волков Виолет Степанович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных заболеваний ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздрава России, г. Тверь.