ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Бернс С.А., Киприна Е.С., Шмидт Е.А., Веремеев А.В., Барбараш О.Л.

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение научно исследовательский институт
«Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия*

Резюме. В исследование включены 120 больных с острым коронарным синдромом (ОКС), которые были разделены: I – группа больных с ОКС с подъемом сегмента ST (n = 80); II – группа больных с ОКС без элевации сегмента ST (n = 40). Определяли уровни интерлейкина (IL)-6, -8, -10 и фактора некроза опухоли-α (TNFα) количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа на 1-е и 10-е сутки исследования. На первые сутки заболевания в обеих группах пациентов отмечался сходный с референсными значениями уровень IL-8 и TNFα, в то время как уровень IL-10 в обеих группах был значительно снижен по сравнению с нормативными значениями. В остром периоде ОКС только в группе пациентов с элевацией ST отмечается повышение уровня IL-6, в то время как во II группе уровень IL-6 был в пределах нормативных значений. На 10-е сутки от начала заболевания уровень TNFα в обеих исследуемых группах больных достоверно увеличивался по сравнению с уровнем данного показателя на 1-е сутки. В то время как уровень IL-6 и IL-10 значимо снижался с первых по десятые сутки в обеих исследуемых группах больных. Разнонаправленная динамика отмечена относительно уровня провоспалительного цитокина IL-8: в группе пациентов с ОКС с элевацией ST концентрация данного цитокина имела выраженную тенденцию к повышению (на 40%), а во II группе пациентов – к снижению на 54% с первых по 10-е сутки наблюдения.

Динамика концентрации цитокинов в группах пациентов с различными клиническими вариантами ОКС в целом однонаправленна, однако повышение концентрации IL-8 к 10-м суткам заболевания только в группе больных с ОКС с элевацией сегмента ST может свидетельствовать о разной силе воспалительного ответа.

Ключевые слова: динамика цитокинов, острый коронарный синдром с элевацией ST и без подъема ST

Адрес для переписки:

Бернс Светлана Александровна
Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение научно исследовательский институт
«Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновы бульвар, 6.
Тел.: 8 (3842) 64-45-71.
Факс: 8 (3842) 64-34-10.
E-mail: svberns@yandex.ru

Address for correspondence:

Berns Svetlana A.
Federal State Budgetary Institution Research Institute for
Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy blvd, 6.
Phone: 7 (3842) 64-45-71.
Fax: 7 (3842) 64-34-10.
E-mail: svberns@yandex.ru

Образец цитирования:

С.А. Бернс, Е.С. Киприна, Е.А. Шмидт, А.В. Веремеев,
О.Л. Барбараш, «Динамика изменений уровней цитокинов
на госпитальном этапе у больных с различными
клиническими вариантами острого коронарного синдрома»
// Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 1. С. 33-40.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-33-40

© Бернс С.А. и соавт., 2016

For citation:

S.A. Berns, E.S. Kiprina, E.A. Shmidt, A.V. Veremeev, O.L.
Barbarash, "Dynamics of cytokine levels in the hospitalized patients
with different clinical types of acute coronary syndrome", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2016,
Vol. 18, no. 1, pp. 33-40.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-33-40

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-1-33-40>

DYNAMICS OF CYTOKINE LEVELS IN THE HOSPITALIZED PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL TYPES OF ACUTE CORONARY SYNDROME

Berns S.A., Kiprina E.S., Shmidt E.A., Veremeev A.V., Barbarash O.L.

Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. The study included 120 patients with acute coronary syndrome (ACS), which were divided: in two groups, respectively, with ACS-ST segment elevation (group 1, n = 80), and without this clinical sign (group 2, n = 40). The levels of interleukins (IL)-6, -8, -10, and tumor necrosis factor- α (TNF α) were determined by quantitative ELISA test on the 1st and 10th days of the study. In both groups, the IL-8 and TNF α values on day 1 were similar to the reference level, whereas IL-10 levels were significantly reduced as compared to the standard values. IL-6 level was increased in patients with ACS-ST elevation only in acute phase of ACS, while the patients from group 2 showed normal IL-6 values. On the day 10, TNF α levels in the both groups of patients were significantly increased as compared to the 1st day, whereas IL-6 and IL-10 levels were significantly decreased by the day 10 in both groups of patients. Differential dynamics of IL-8 was observed for these groups of the patients from the day 1 to day 10, i.e., the IL-8 concentration showed a tendency to increase (by 40%) for the group 1 and decrease by 54% in the group 2. In conclusion, the patient grouped by different clinical ACS variants exhibit a similar dynamics of cytokine concentrations, but an increase of IL-8 by the day 10 of the disease was seen only in patients with ACS segment elevation. It may be indicative of different intensity of the inflammatory response.

Keywords: cytokine dynamics, acute coronary syndrome, ST elevation trait

Введение

Высокая распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) и связанная с ней летальность определяют актуальность научных исследований, направленных на углубленное изучение патогенеза ургентной формы заболевания — острого коронарного синдрома (ОКС) [7, 27]. Необычайно быстрый прогресс кардиологии в последние десятилетия привлекает внимание исследователей к решению проблемы адекватной и своевременной диагностики острых коронарных событий. По данным ряда исследований, у больных с ОКС частота развития серьезных клинических событий, таких как смерть и инфаркт миокарда (ИМ), составляет от 10 до 17% в год [15].

В настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений факт патогенетической взаимосвязи ОКС и повышенной экспрессии цитокинов [11]. Воспаление сосудистой стенки признается дополнительным фактором риска развития ОКС [5, 8]. Однако основная дискуссия ведется вокруг вопроса о причинно-следственном характере этой связи, так как у одних и тех же медиаторов, в зависимости от их концентрации, могут наблюдаться совершенно противоположные эффекты.

Цитокины, представляющие собой обширную гетерогенную группу низкомолекулярных белков гликопротеинов, продуцируемых преимущественно лимфоцитами, моноцитами, тканевыми макрофагами, в ответ на внешний, внеклеточный стимул участвуют фактически во всех стадиях иммунных воспалительных реакций. Цитокины, преимущественно произведенные моноцита-

ми, включают интерлейкины (IL): IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 и фактор некроза опухоли TNF α [4, 14].

Провоспалительные цитокины являются ключевыми медиаторами клеточно-опосредованного иммунного ответа, однако их системная продукция еще не означает высокую эффективность иммунитета. Во избежание избыточных проявлений системного воспаления включаются механизмы контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных и ингибиторами провоспалительных цитокинов, подавляющих системную воспалительную реакцию. Полагают, что процессы воспаления способствуют отложению липопротеидов в сосудистой стенке и имеют существенное патогенетическое значение для дестабилизации атеросклеротической бляшки и развития атеротромботических осложнений [10].

Дисбаланс цитокинов приводит к активации иммунновоспалительных реакций и может носить как адаптивный, так и дезадаптивный характер. Так, провоспалительные цитокины, участвующие в регуляции воспалительного процесса и фагоцитарной активности нейтрофилов, усиливают процессы стабилизации и заживления. Баланс между процессами заживления и воспаления определяет степень активности атеросклеротической бляшки и клиническое проявление ИБС. Вместе с тем доказано, что повышение уровня цитокинов плазмы крови является прогностически неблагоприятным фактором в развитии и течении ОКС вследствие увеличения риска внутрисосудистого тромбообразования [1, 2, 21].

Многочисленность и в то же время неоднозначность данных литературы об участии цитокинов в развитии ОКС и его осложнений, а также в отношении сроков определения и динамики медиаторов воспаления обусловили актуальность и целесообразность проведения настоящего исследования.

Целью данной работы явилось изучение динамики изменений уровня цитокинов у больных с различными клиническими вариантами ОКС на госпитальном этапе.

Материалы и методы

В основу данной работы положены результаты обследования 120 больных с ОКС. Больные были разделены на группы следующим образом: I – группа больных с ОКС с подъемом сегмента ST ($n = 80$); II – группа больных с ОКС без элевации сегмента ST ($n = 40$). В момент госпитализации выполнялось стандартное клинико-лабораторное обследование. В первые сутки от момента поступления всем пациентам осуществлялась коронароангиография (КАГ) на аппарате INNOVA 3100 (США) с последующим проведением чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) с имплантацией металлического сетчатого эндопротеза без лекарственного покрытия (стент “Driver”).

Материалом для исследования служила периферическая кровь, забранная из кубитальной вены в количестве 10 мл. Кровь забирали в вакутейнеры на 1-е сутки до проведения КАГ и на 10-е сутки после госпитализации. Пробирки с кровью центрифугировали на рефрижераторной центрифуге «Eppendorf Centrifuge 5804R» (Eppendorf, Germany) при 3000 об/мин в течение 15 минут. Определяли уровни IL-6, IL-8, IL-10 и TNF α количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа набором «Invitrogen Biosource» (Invitrogen Corporation, USA). Измерение концентрации исследуемых показателей проводили на иммуноферментном планшетном ридере «Униплан» (ПИКОН, Россия). С целью определения референтных значений цитокинов была исследована кровь 20 добровольцев без признаков инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний соответствующего возраста.

Все пациенты были госпитализированы не позднее 12 часов от развития болевого синдрома, среднее время ($M \pm s$) от начала заболевания до диагностической КАГ составило $5,01 \pm 2,45$ часа. Средний возраст ($M \pm s$) для больных I группы составил $56,7 \pm 8,7$ лет, для больных II группы – $58,8 \pm 7,0$ лет. Среди обследованных пациентов преобладали мужчины: 69 человек (86,3%) – в I группе и 29 (72,5%) – во II группе исследуемых пациентов. Исходная клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Среди исследуемых больных I группы около четверти пациентов перенесли в прошлом ИМ, половина из них подвергались ЧТКА со стентированием. Около половины пациентов отмечали ранее клинику стенокардии и являлись курильщиками. По наличию факторов риска, среднему показателю индекса массы тела (ИМТ), фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) исследуемые группы пациентов статистически значимо не различались.

В течение первых десяти дней госпитального периода в группе больных с ОКС с элевацией сегмента ST развилось два (2,5%) летальных исхода вследствие рецидива ИМ. Среди больных с ОКС без элевации сегмента ST летальных исходов отмечено не было.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для описания признаков с отличным от нормального распределения определяли медиану с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля. Для оценки достоверности различий выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, качественные признаки сравнивали по критерию Пирсона с поправкой Ейтса и точному критерию Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

На первые сутки заболевания как в группе пациентов с ОКС с подъемом ST, так и без подъема сегмента ST отмечается сходный с референтными значениями уровень IL-8 и TNF α , в то время как уровень IL-10 в обеих группах был значительно снижен по сравнению с нормативными значениями. В остром периоде ОКС только в группе пациентов с элевацией ST отмечается повышение уровня IL-6, в то время как во II группе уровень IL-6 был в пределах нормативных значений.

Уровень TNF α в группе больных с ОКС с элевацией сегмента ST на 10-е сутки от начала заболевания достоверно ($p = 0,001$) увеличивался на 38,5% по сравнению с уровнем данного показателя на 1-е сутки (табл. 2). Аналогичная динамика прослеживалась и во II исследуемой группе больных, где концентрация TNF α достоверно ($p = 0,03$) увеличивалась на 41% (табл. 3).

Анализ концентрации провоспалительного IL-6 показал снижение его уровня с первых по десятые сутки в обеих исследуемых группах больных в среднем на 65% ($p = 0,002$).

Разнонаправленная динамика отмечена относительно уровня провоспалительного цитокина IL-8: в I группе пациентов с ОКС с элевацией ST концентрация данного цитокина имела выраженную тенденцию к повышению (на 40%), а во II группе пациентов – к снижению на 54% с первых по 10-е сутки наблюдения.

ТАБЛИЦА 1. ИСХОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОКС С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST (ОКСпST) И ОКС БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST (ОКСбпST)

Показатели	Группа больных с ОКСпST (I) n = 80	Группа больных с ОКСбпST (II) n = 40	p
Возраст, годы (M±s)	56,7±8,7	58,8±7,0	p > 0,05
Мужской пол, n (%)	69 (86,3)	29 (72,5)	p > 0,05
ИМТ, кг/м ² (M±s)	28,0±4,08	28,6±4,63	p > 0,05
Курение, n (%)	48 (60,0)	16 (40,0)	p > 0,05
Стенокардия в анамнезе, n (%)	35 (43,8)	12 (30,0)	p > 0,05
ПИКС, n (%)	23 (28,8)	8 (20,0)	p > 0,05
ОНМК в анамнезе, n (%)	8 (10,0)	2 (5,0)	p > 0,05
ФВЛЖ на момент госпитализации, %	49,9±8,89	51,9±8,58	p > 0,05
Класс СН по Killip: I, n (%) II-IV, n (%)	65 (82%) 15 (18%)	36 (91%) 4 (9%)	p > 0,05
ЧКВ в анамнезе, n (%)	10 (12,5)	1 (2,5)	p > 0,05
Наличие СД 2 типа, n (%)	5 (6,3)	3 (7,5)	p > 0,05
Наличие АГ, n (%)	75 (93,7)	28 (70,0)	p > 0,05
Длительность АГ, годы	56 (70,0)	21 (52,5)	p > 0,05
Локализация поражения на ЭКГ, n (%) – передняя – задняя	30 (37,5) 50 (62,5)	16 (40,0) 24 (60,0)	p > 0,05

Примечание. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЭКГ – электрокардиограмма, СН – сердечная недостаточность.

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ОКС С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В 1-Е И НА 10-Е СУТКИ ОТ РАЗВИТИЯ СИМПТОМОВ

Показатель	ОКС с подъемом сегмента ST (I группа)						P	Референтные значения
	(1-е сутки от начала развития симптомов ОКС) (n = 80)			(на 10-е сутки) (n = 78)				
	25%	Медиана	75%	25%	Медиана	75%		
IL-6, пг/мл	2,47	6,3	11,6	1,05	2,42	4,35	0,002	1,7-4,28
IL-8, пг/мл	1,77	4,3	7,74	2,81	7,05	10,39	0,062	2,94-4,3
IL-10, пг/мл	2,08	3,2	12,5	1,13	1,79	2,5	0,001	14,4-16,1
TNFα, пг/мл	2,51	4,0	6,1	3,88	6,5	9,7	0,001	1,4-3,7

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ОКС БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST В 1-Е И НА 10-Е СУТКИ ОТ РАЗВИТИЯ СИМПТОМОВ

Показатель	ОКС без подъема сегмента ST (II группа)						P	Референтные значения
	(1-е сутки от начала развития симптомов ОКС) (n = 40)			(на 10-е сутки) (n = 40)				
	25%	Медиана	75%	25%	Медиана	75%		
IL-6, пг/мл	1,93	4,61	8,3	0,09	1,42	4,37	0,002	1,7-4,28
IL-8, пг/мл	0,86	3,89	6,39	0,57	1,79	8,26	0,88	2,94-4,3
IL-10, пг/мл	1,22	2,58	3,57	0,97	1,21	1,72	0,04	14,4-16,1
TNFα, пг/мл	4,52	5,48	7,42	5,69	9,3	12,6	0,03	1,4-3,7

При анализе концентрации противовоспалительного IL-10 в исследуемых группах пациентов к 10-м суткам отмечалась однонаправленная динамика: выявлено снижение концентрации на 45% к 10-м суткам заболевания как в I, так и II группе пациентов.

На втором этапе исследования проведен сравнительный анализ динамики уровней цитокинов в зависимости от класса СН по Killip. Учитывая малое количество пациентов с классом СН по Killip II-IV в группе пациентов с ОКС без элевации сегмента ST, сравнительный анализ маркеров воспаления проведен только в группе больных ОКС с элевацией ST.

Среди больных с ОКС с элевацией сегмента ST выявлено 15 пациентов (18,7%) с Killip II-IV; остальные 65 пациентов (81,3%) имели класс СН Killip I. Выявлено статистически значимо высокое содержание IL-8 на десятые сутки заболевания в группе пациентов с Killip II-IV по отношению к показателю группы пациентов с Killip I: 9,0 (6,9; 11,1) пг/мл против 4,1 (2,5; 9,13) пг/мл; ($p = 0,029$). В отношении остальных цитокинов как в первые, так и на десятые сутки различий в изучаемых группах пациентов получено не было. Однако отмечены особенности динамики цитокинов с первых по десятые сутки внутри групп пациентов с Killip I и Killip II-IV. Так, в подгруппе пациентов с Killip II-IV отмечалось значимое нарастание уровня TNF α к десятым суткам заболевания с 2,9 (0,5; 6,4) до 11,1 (8,1; 11,9) пг/мл ($p = 0,009$). Аналогичные результаты по уровню TNF α прослеживались и в группе пациентов с Killip I: увеличение с 5,6 (2,5; 5,8) до 9,88 (6,4; 13,7) пг/мл ($p = 0,001$) с первых по 10-е сутки в течение госпитального периода. Кроме того, у пациентов с Killip I отмечалось значимое снижение уровня IL-6 (с 0,88 (0,5; 1,2) до 0,28 (0,08; 0,78) пг/мл; $p = 0,001$), в то время как в группе с более высоким классом СН по Killip значимого снижения уровня этого цитокина не прослеживалось.

Обсуждение

Как известно, для выявления факторов, влияющих на развитие неблагоприятных исходов, целесообразно определение изменения концентрации маркеров иммунного ответа. Так, для оценки цитокинового статуса была исследована динамика концентрации IL-6, IL-8, IL-10, TNF α в крови больных с различными клиническими вариантами ОКС с первых по десятые сутки от начала развития симптомов (I и II группы).

Нами установлено достоверное увеличение концентрации провоспалительного цитокина TNF α с первых по десятые сутки заболевания как в группе больных с ОКС с элевацией сегмента ST, так и в группе больных ОКС без подъема сегмента ST. Известно, что существует два основных направления действия TNF α . Данный ци-

токин, являясь провоспалительным медиатором первой волны иммунного ответа, в ответ на тканевое повреждение запускает каскад реакций, в результате которого наступает фаза цитокиновой стимуляции [23]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что высокая концентрация TNF α является наиболее независимым предиктором неблагоприятного прогноза коронарных событий, превосходящим по своей точности и специфичности все другие прогностические маркеры. Вторым из наиболее важных свойств TNF α является его иммуномодулирующее действие, вызываемое активацией макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и эндотелиальных клеток [3]. Таким образом, повышение концентрации TNF α на 10-е сутки от начала симптомов ОКС может свидетельствовать как об интенсификации воспалительного ответа, так и о начале регенеративных иммунорегулирующих процессов, направленных на восстановление баланса иммунной системы.

Далее в ходе исследования нами было выявлено достоверное уменьшение уровней IL-6 на 10-е сутки от дебюта ОКС по сравнению с первыми сутками заболевания в обеих исследуемых группах. В работах проведенных ранее было установлено как снижение, так и повышение уровня IL-6 к концу первой недели заболевания в зависимости от типа ОКС [12, 18]. Известно, что IL-6 имеет значение в развитии ОКС как провоспалительный гепатоцитактивирующий фактор, продуцируемый моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия. Важно отметить, что провоспалительные эффекты IL-6 сходны с таковыми TNF α . Однако IL-6, более чем TNF α , влияет на синтез белков острой фазы воспаления. Активируясь несколько позже, чем TNF α , IL-6 подавляет его образование, в то время как TNF α , наоборот, стимулирует выделение IL-6 [6]. Кроме того, эффект IL-6 более специфичен в отношении развития воспаления, тогда как провоспалительные цитокины первой фазы в большей степени инициируют его экспрессию. Таким образом, снижение концентрации IL-6 в группах больных с различными клиническими вариантами ОКС к 10-м суткам от развития заболевания в нашем исследовании, вероятно, свидетельствует об уменьшении стимулирующего влияния TNF α на IL-6-продуцирующие клетки. Тем не менее, концентрация самого TNF α в крови на 10-е сутки госпитализации оставалась высокой.

По результатам исследования обозначается разнонаправленная динамика уровней провоспалительного цитокина IL-8 в группах больных с разными клиническими вариантами ОКС. В нашем исследовании, как и в ранее проведенных работах [9], отмечена высокая концентрация IL-8 в активной фазе ОКС с элевацией ST.

IL-8 известен как хемотаксический фактор Т-клеток и фактор, активирующий нейтрофилы. Относясь к группе хемокинов, IL-8 обеспечивает хемотаксис в зону воспаления различных типов клеток: нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и Т-клеток. [16]. Кроме того, IL-8 вызывает экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливает прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матриксным белкам. Это свидетельствует о его основной роли в опосредовании воспалительного ответа [24]. Таким образом, значительное повышение уровня IL-8 в группе больных с ОКС с элевацией сегмента ST на 10-е сутки от начала симптомов заболевания может объясняться активностью клеток эндотелия сосудов. При анализе концентрации противовоспалительного IL-10 в обеих исследуемых группах больных с ОКС отмечалось однонаправленное снижение концентрации данного цитокина к 10-м суткам от начала симптомов заболевания. Известно, что IL-10 является противовоспалительным цитокином, в отличие от IL-8, который, будучи мощным провоспалительным маркером, участвует в запуске механизмов, приводящих к дисфункции эндотелия [13]. Можно предположить, что снижение концентрации провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 на 10-е сутки госпитализации является результатом воздействия IL-10. Концентрация IL-10 на 10-е сутки достоверно снижалась вследствие уменьшения иммуновоспалительного ответа. Важно отметить, что роль IL-10 в развитии ОКС неоднозначна. По данным ряда исследований, IL-10 считается единственным цитокином, обладающим противовоспалительными свойствами, его дефицит может провоцировать непосредственное развитие ОКС, а повышенный уровень IL-10 обуславливает сниженный риск смерти или повторного ИМ [19, 20, 22]. В то же время известно, что концентрация в крови IL-10 у пациентов с ОКС достоверно выше по сравнению с группой здоровых людей. Кроме того, IL-10 повышает цитотоксическую активность макрофагов, способствует миграции в очаг воспаления нейтрофилов, усиливает выработку колониестимулирующих факторов [26], а по другим данным [25] — подавляет функцию макрофагов и секрецию ими провоспалительного цитокина IL-6. Можно предположить, что по принципу обратной связи снижение уровня IL-6 на 10-е сутки от начала симптомов ОКС повлекло за собой достоверное снижение IL-10.

Анализ цитокинового статуса среди подгруппы больных с ОКС с элевацией сегмента ST, осложненного острой сердечной недостаточностью (СН), соответствующей Killip $\geq$ II, показал статистически значимо высокую концентрацию

провоспалительного цитокина IL-8 на десятые сутки заболевания по отношению к показателю в группе пациентов с Killip I, что может быть свидетельством более обширного повреждения в кардиомиоцитах, а значит, более длительного восстановительного периода в группе пациентов с Killip $\geq$ II. Кроме того, вне зависимости от класса по Killip выявлено достоверное повышение уровня такого мощного провоспалительного цитокина, как TNF α к десятым суткам заболевания.

По данным предыдущих исследований, увеличение сыровороточного уровня TNF α наблюдается при хронической СН и в большинстве случаев коррелирует с функциональным классом острой СН по Killip [17].

Таким образом, сравнительный анализ динамики изменений уровня цитокинов в группах больных с различными клиническими вариантами ОКС показал некоторые принципиальные различия. Несмотря на то, что TNF α считается ранним предиктором неблагоприятных осложнений ОКС, в нашем исследовании мы наблюдали его повышение на фоне снижения концентрации других провоспалительных цитокинов. То есть можно говорить об участии этого цитокина в восстановлении эндотелиальной функции и регенеративных процессах в сосудах после развития острого коронарного события и своевременного проведения ЧКВ. Однако в отношении прогноза исхода заболевания у пациентов с ОКС с высоким классом острой СН вопрос о роли TNF α остается открытым.

Заключение

У пациентов с различными клиническими вариантами ОКС динамика концентрации цитокинов была в целом однонаправленной, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня IL-6, IL-10 и увеличение концентрации TNF α . В группе пациентов с ОКС при элевации сегмента ST отмечено повышение концентрации IL-8 к 10-м суткам заболевания, в отличие от больных с ОКС без элевации сегмента ST, что может свидетельствовать о разной силе воспалительного ответа. Независимо от клинического варианта ОКС, отмечалось достоверное повышение концентрации TNF α к 10-м суткам от начала симптомов ОКС, что, возможно, является проявлением интенсификации воспалительного ответа в эти сроки заболевания. У пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST наличие более высокого класса по Killip сопряжено с повышением уровня IL-8 на 10-е сутки заболевания, что подтверждает участие воспалительных процессов в развитии острой сердечной недостаточности.

Список литературы / References

1. Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе // Кардиология, 2010. Т. 50, № 6. С. 88-91. [Alekperv E.Z., Nadzhafv R.N. Contemporary concepts of the role of inflammation in atherosclerosis. *Kardiologiya = Cardiology*, 2010, Vol. 50, no. 6, pp. 88-91. (In Russ.)]

2. Воскобой В.И., Ребров В.И. Влияние антиагрегантов на концентрацию цитокинов плазмы крови у больных острым коронарным синдромом // Клиническая медицина, 2003. № 6. С. 23-28. [Voskoboy V.I., Rebrov A.P. Effects of antiaggregants on concentration of plasma cytokines in patients with acute coronary syndrome. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*, 2003, no. 6, pp. 23-28. (In Russ.)]
3. Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н., Вавилова Т.В., Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии // Вестник аритмологии, 2010. № 58. С. 52-59. [Gaikova L.B., Kucharchyk G.A., Nesterova N.N., Vavilov T.V., Burbello A.T., Shabrov A.V. Contemporary laboratory markers in determining the prognosis of acute coronary syndrome and monitoring of treatment. *Vestnik aritmologii = Bulletin of Arrhythmology*, 2010, no. 58, pp. 52-59. (In Russ.)]
4. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление, 2003. Т. 2, № 3. С. 20-33. [Demyanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Diagnostic value of cytokine studies in clinical practice. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2003. Vol. 2, no. 3, pp. 20-33. (In Russ.)]
5. Коган-Пономарев М.Л., Левицкий И.В., Двоскина И.М., Руда М.Я. Клинический пример мультифакальной нестабильности при остром коронарном синдроме // Кардиология, 2003. Т. 43, № 4. С. 84-87. [Kogan-Ponomarev M.Ya., Levitsky I.V., Dvoskina I.M., Ruda M.Ya. Clinical example of systemic character of instability in acute coronary syndrome. *Kardiologiya = Cardiology*, 2003, Vol. 43, no. 4, pp. 84-87. (In Russ.)]
6. Колопкова Т.А., Скворцов Ю.И., Ильин А.А., Кувшинова Л.Е. Фактор некроза опухоли: морфология, патофизиология, диагностическое значение // Паллиативная медицина и реабилитация, 2007. № 2. С. 40-39. [Kolopkova T.A., Skvortsov Yu.I., Ilyin A.A., Kuvshinova L.E. Tumor necrosis factor: morphology, pathophysiology, diagnostic value. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation*, 2007, no. 2, pp. 40-39. (In Russ.)]
7. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2011. № 7 (2). С. 158-166. [Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2011, no. 7 (2), pp. 158-166. (In Russ.)]
8. Кратнов А.Е., Хрусталева О.А., Ильин М.В. Дискуссионные вопросы патогенетической терапии острых коронарных синдромов // Российский кардиологический журнал, 2001. № 1. С. 57-65. [Kratnov A.E., Khrustaleva O.A., Ilyin M.V. Controversial issues of pathogenetic treatment of acute coronary syndromes. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Cardiology Journal*, 2001, no. 1, pp. 57-65. (In Russ.)]
9. Мазуров В.И., Шальнев В.И. Значение хемокинового звена в течение острого коронарного синдрома // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, 2010. Т. 2, № 4. С. 25-29. [Mazurov V.I., Shalnev V.I. The role of chemokine link in acute coronary syndrome setting. *Vestnik Sankt-Petersburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya = Bulletin of St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education*, 2010, Vol. 2, no. 4, pp. 25-29. (In Russ.)]
10. Мустафина О.Е., Тимашева Я.Р. Цитокины и атеросклероз: молекулярные механизмы патогенеза // Молекулярная медицина, 2008. № 1. С. 56-64. [Mustafina O.E., Timasheva Ya.R. Cytokines and atherosclerosis: molecular mechanisms of pathogenesis. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2008, no. 1, pp. 56-64. (In Russ.)]
11. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2007. № 5. С. 15-19. [Oganov R.G., Zakirova N.E., Zakirova A.N., Salakhova G.M., Plotnikova M.R. Immuno-inflammatory responses in acute coronary syndrome. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2007, no. 5, pp. 15-19. (In Russ.)]
12. Осипова О.А., Афанасьев Ю.И., Косарева И.Н. Содержание цитокинов в крови у больных сердечной недостаточностью при остром коронарном синдроме // Фундаментальные исследования, 2007. № 10. С. 67-68. [Osipova O.A., Afanasiev Yu.I., Kosareva I.N. The cytokines in the blood of patients with heart failure in acute coronary syndrome. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2007, no. 10, pp. 67-68. (In Russ.)]
13. Покровская Е.В., Ваулин Н.А., Грацианский Н.А., Аверков О.В., Деев А.Д. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: агрегация тромбоцитов и маркеры воспаления при раннем применении аторвастатина и правастатина // Кардиология, 2003. № 1. С. 7-18. [Pokrovskaya E.V., Vaulin N.A., Gratsiansky N.A., Averkov O.V., Deev A.D. Markers of inflammation and platelet aggregation in patients with non ST elevation acute coronary syndrome treated with atorvastatin or pravastatin. Randomized comparative study. *Kardiologiya = Cardiology*, 2003, no. 1, pp. 7-18. (In Russ.)]
14. Ройт А. Основы иммунологии: (пер. с англ.). М.: Мир, 1991. 327 с. [Roit A. Basis of Immunology]. Moscow: Mir, 1991. 327 p.
15. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П., Малыгина М.А. Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006. № 1. С. 63-70. [Saygitov R.T., Glezer M.G., Sementsov D.P., Malygina N.A. Gender-specific prognosis in acute coronary syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2006, no. 1, pp. 63-70. (In Russ.)]
16. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Кремень Н.В., Александрова Л.М., Аникина О.В., Суханов Д.С., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Ледванов М.Ю., Стукова Н.Ю., Чеснокова Н.П., Бизенкова М.Н., Понукалина Е.В., Невважай Т.А. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). Учебное пособие для врачей. М.: Академия Естествознания, 2008. 162 с. [Sologub T.V., Romantsov M.G., Kremen N.V., Aleksandrova L.M., Anikina O.V., Sukhanov D.S., Kovalenko A.L., Petrov A.Yu., Ledvanov M.Yu., Stukova N.Yu., Chesnokova N.P., Bizenkova M.N., Ponukalina E.V., Nevvazhay T.A. Free-radical processes and inflammation (pathogenic, clinical and therapeutic aspects). A manual for physicians]. Moscow: Academy of Natural Sciences, 2008. 162 p.
17. Чернова С.И., Плохов В.Н. Дисбаланс провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, 2010. № 1. С. 59-62. [Chernova S.I., Plokhov V.N. Imbalance of proinflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease. *Vestnik*

Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Volgograd State Medical University, 2010, no. 1, pp. 59-62. (In Russ.)]

18. Шальнев В.И. Динамика содержания интерлейкина-6 в плазме крови больных с острым коронарным синдромом // Скорая медицинская помощь, 2011. № 1. С. 75-79. [Shalnev V.I. The dynamic changes of interleukin-6 concentration in blood serum in acute coronary syndrome setting. *Skoraya meditsinskaya pomoshch* = *Emergency Medical Care*, 2011, no. 1, pp. 75-79. (In Russ.)]

19. Шальнев В.И., Мазуров В.И. Регуляторные нарушения ИЛ-10 при остром коронарном синдроме // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, 2010. Т. 2, № 4. С. 65-69. [Shalnev V.I., Mazurov V.I. IL-10 regulatory disturbances in acute coronary syndrome. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya* = *Bulletin of St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education*, 2010, Vol. 2, no. 4, pp. 65-69. (In Russ.)]

20. Шрейдер Е.В., Шахнович Р.М., Казначеева Е.И., Босых Е.Г., Ткачев Г.А., Руда М.Я. Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом // Кардиология, 2008. Т. 48, № 8. С. 20-27. [Shreider E.V., Shakhnovich R.M., Kaznacheeva E.I., Bosykh E.G., Tkachev G.A., Ruda M.Ya. Comparative dynamics of markers of inflammation and NT-proBNP in different variants of treatment of patients with ACS. *Kardiologiya* = *Cardiology*, 2008, Vol. 48, no. 8, pp. 20-27. (In Russ.)]

21. Ammirati E., Cannistraci C.V., Cristell N.A., Vecchio V., Palini A.G., Tornvall P., Paganoni A.M., Miendlarzewska E.A., Sangalli L.M., Monello A., Pernow J., Björnstedt Bennermo M., Marenzi G., Hu D., Uren N.G., Cianflone D., Ravasi T., Manfredi A.A., Maseri A. Identification and predictive value of interleukin-6⁺ interleukin-10⁺ and interleukin-6⁻ interleukin-10⁺ cytokine patterns in ST-elevation acute myocardial infarction. *Circulation Research*, 2012, Vol. 111, pp. 1336-1348.

22. George J., Schwartzberg S., Medvedovsky D., Jonas M., Charach G., Afek A., Shamiss A. Regulatory T cells and IL-10 levels are reduced in patients with vulnerable coronary plaques. *Atherosclerosis*, 2012, Vol. 222, no. 2, pp. 519-523.

23. Garin G., Abe J., Mohan A., Lu W., Yan C., Newby A.C., Rhaman A., Berk B.C. Flow antagonizes TNF- α signaling in endothelial cells by inhibiting caspase-dependent PKC processing. *Circ. Res.*, 2007, Vol. 101, pp. 10-12.

24. James T. Willerson, Edward T.H. Yeh, Emerson C. Perin. Cytokine profile and ST-elevation myocardial infarction. *Circ. Res.*, 2012, Vol. 111, pp. 1256-1257.

25. Mallat Z., Besnard S., Duriez M., Deleuze V., Emmanuel F., Bureau M.F., Soubrier F., Esposito B., Duez H., Fievet C., Staels B., Duverger N., Scherman D., Tedgui A. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ. Res.*, 1999, Vol. 85, pp. 17-24.

26. Moore K.W., Garra A., de Waal Malefyt R., Vieira P., Mosmann T.R. Interleukin-10. *Annu. Rev. Immunology*, 1993, Vol. 11, pp. 165-190.

27. Turpie A.G.G. Burden of disease: medical and economic impact of acute coronary syndromes. *Am. J. Manag. Care*, 2006, Vol. 12, pp. 430-434.

Авторы:

Бернс С.А. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение научно исследовательский институт «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Киприна Е.С. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение научно исследовательский институт «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Шмидт Е.А. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение научно исследовательский институт «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Веремеев А.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение научно исследовательский институт «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, директор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение научно исследовательский институт «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Authors:

Berns S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Department of Multifocal Atherosclerosis, Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Kiprina E.S., PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Shmidt E.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of multifocal atherosclerosis, Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Veremeev A.V., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Barbarash O.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 03.12.2014
Принята к печати 04.12.2014

Received 03.12.2014
Accepted 04.12.2014