

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.127-005.8-06-78.33

В. Н. Зорина, К. П. Белоконева, Н. А. Бичан, Р. М. Зорина, М. Ю. Янкин, Н. А. Зорин

**РЕАКТАНТЫ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

ГОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей

*Исследованы сыворотки крови 60 пациентов (58,9 ± 1,5 года) с Q-образующим осложненным и неосложненным крупноочаговым инфарктом миокарда (ИМ) на содержание некоторых белков острой фазы — альфа-2-макроглобулина (МГ), альфа-1-антитрипсина (АТр), лактоферрина (ЛФ) — и стимулирующих их синтез цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1β, ИЛ-8). Исследования проводились 1, 7 и 14-е сутки развития ИМ. Показано, что при ИМ, осложненном кардиогенным шоком, в сыворотке обнаруживаются высокие уровни ЛФ и сниженное содержание МГ в 1-е сутки заболевания. Высокие уровни ЛФ на фоне неизменной концентрации МГ на 1—7-е сутки сопутствуют отеку и застойным процессам в легких при ИМ. Повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 на 1—7-е сутки наблюдались при крупноочаговом ИМ вне зависимости от наличия или отсутствия осложнений.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, белки острой фазы, цитокины, альфа-2-макроглобулин, лактоферрин

*Zorina R.M., Belokoneva K.P., Bitchan N.A., Zorina R.M., Yankin M.Yu., Zorin N.A.*

**THE REACTANTS OF ACUTE PHASE OF INFLAMMATION AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES UNDER VARIOUS COMPLICATIONS OF CARDIAC INFARCTION**

*The article presents the results of analysis of blood serum from 60 patients (aged 58.9±1.5 years) with Q-genous complicated and non-complicated cardiac infarction. The study evaluated the content of various proteins of acute phase (α-2-macroglobulin, α-1-antitrypsin, lactoferrin) and cytokines inducing their synthesis (IL-6, IL-1β, IL-8). The examinations carried out on 1st, 7th and 14th day of development of cardiac infarction. It is demonstrated that under cardiac infarction complicated by cardiogenic shock on first day of diseases high levels of lactoferrin and lower levels of macroglobulin are detected in blood serum. On the 1-7th day of disease the high levels of lactoferrin on the background of invariable concentration of macroglobulin accompany the edema and congestive processes in lungs under cardiac infarction. On the 1-7th day, the high levels of IL-6 and IL-8 were detected under large-focal cardiac infarction independently of presence/absence of complications.*

**Key words:** cardiac infarction, acute phase proteins, cytokine, α-2-macroglobulin, macroglobulin, lactoferrin

Инфаркт миокарда (ИМ) является важнейшей медико-социальной проблемой в связи с широкой распространенностью, высокой летальностью и показателями временной и стойкой нетрудоспособности населения. Раннее выявление предвестников острой сердечной недостаточности, своевременная адекватная ее коррекция — весьма актуальная задача в настоящее время. Сопутствующие данному заболеванию апоптоз клеток и выброс протеиназ в циркуляцию приводят к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся активацией синтеза цитокинов, хемокинов, факторов роста, а также белковых реактантов острой фазы [7, 8, 11—13]. Считается, что баланс про- и противовоспалительных факторов, как и соотношение протеиназы/ингибиторы определяют течение постинфарктного периода и скорость ремоделирования поврежденных тканей [6, 11, 13]. Известно также, что синтез большинства регуляторно-транспортных белков и ингибиторов протеиназ, включая альфа-2-макроглобулин (МГ), альфа-1-антитрипсин (АТр) и лактоферрин (ЛФ), контролируется цитокинами [2]. Однако большинство современных исследователей акцентируют свое внимание только на изменениях цитокинового профиля [3, 5, 7, 10] без учета уровней белков, синтез которых стимулируется изучаемыми цитокинами. Кроме того, большинство работ посвящено ИМ как таковому без учета наличия и вида сопутствующих осложнений.

Целью нашей работы было изучение динамики концентраций МГ, АТр и ЛФ, а также уровней контролирующих их синтез

ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1β в крови больных с крупноочаговым ИМ с различными осложнениями для уточнения их диагностической и прогностической роли при ИМ.

**Материалы и методы.** В обследование включено 60 пациентов с Q-образующим осложненным и неосложненным ИМ, средний возраст которых 58,9 ± 1,5 года. По результатам клинических и лабораторных обследований пациенты были разделены на следующие группы: 16 пациентов с неосложненным ИМ; 17 больных с осложненным отеком легких ИМ; 15 пациентов с ИМ, осложненным застойными явлениями; 12 больных с ИМ, осложненным кардиогенным шоком. В качестве контроля использовали сыворотку крови 12 практически здоровых мужчин — добровольцев сравнимого возраста (53,3 ± 2,2), отобранных по результатам плановой диспансеризации и не имевших ишемической болезни сердца в анамнезе. Концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ЛФ определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО "Вектор-Бест" (Россия). Концентрации альфа-2-макроглобулина (МГ) и альфа-1-антитрипсина (АТр) изучали с помощью низковольтного ракетного иммуноэлектрофореза [1]. При проведении анализов использовали аппаратуру и программное обеспечение фирмы "Bio-Rad" (США). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью сертифицированной программы биостатистики InStat II ("Sigma", США).

**Результаты и обсуждение.** Для крупноочагового ИМ, протекавшего без сопутствующих осложнений, были характерны статистически значимо сниженные концентрации МГ в течение всего периода наблюдений по сравнению с контролем (см. таблицу). В частности, уровни МГ менее 1,5 г/л обнаруживали у 57% обследованных в 1-е сутки, у 62 и 67% — на 7-е и 14-е сутки обследования соответственно. Напротив, концентрация ИЛ-6, индуцирующего синтез МГ, была значимо повышенной, особен-

Для корреспонденции:

Зорина Вероника Николаевна, д-р биол. наук, ст. науч. сотр. НИИ иммунохимии

Адрес: 654005, Новокузнецк Кемеровской обл., пр. Строителей, 5

Телефон: (3843)45-84-18

E-mail: macroglobulin@yandex.ru

## Некоторые реактанты острой фазы и цитокины при инфаркте миокарда

Диагноз	Показатель	Период наблюдений, сут			
		контроль	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Крупноочаговый инфаркт миокарда (n = 11)	МГ, г/л	1,87 ± 0,13	1,3 ± 0,11*	1,26 ± 0,12*	1,39 ± 0,19*
	ИЛ-6, пг/мл	1,82 ± 0,71	11,41 ± 3,18*	5,80 ± 1,67*	4,40 ± 0,84*
	АТр, г/л	1,94 ± 0,12	1,93 ± 0,15	2,04 ± 0,25	2,07 ± 0,29
	ИЛ-1β, пг/мл	0,73 ± 0,31	3,94 ± 1,73	3,94 ± 1,72	3,73 ± 1,28
	ЛФ, мг/л	0,81 ± 0,08	1,65 ± 0,24*	0,93 ± 0,11	1,1 ± 0,09
	ИЛ-8, пг/мл	3,40 ± 0,87	18,49 ± 3,68*	18,0 ± 3,79*	21,08 ± 4,49*
Крупноочаговый инфаркт миокарда, осложненный отеком легкого (n = 14)	МГ, г/л	1,87 ± 0,13	1,73 ± 0,13	1,82 ± 0,17	1,79 ± 0,17
	ИЛ-6, пг/мл	1,82 ± 0,71	16,41 ± 4,21*	5,76 ± 0,65*	7,94 ± 1,72*
	АТр, г/л	1,94 ± 0,12	1,72 ± 0,16	1,82 ± 0,23	2,0 ± 0,21
	ИЛ-1β, пг/мл	0,73 ± 0,31	1,05 ± 1,03	3,03 ± 1,40	1,37 ± 1,37
	ЛФ, мг/л	0,81 ± 0,08	1,65 ± 0,3*	1,27 ± 0,2*	0,67 ± 0,18
	ИЛ-8, пг/мл	3,40 ± 0,87	21,21 ± 5,17*	23,25 ± 5,13*	19,46 ± 5,2*
Крупноочаговый инфаркт миокарда, осложненный легочным застоем (n = 14)	МГ, г/л	1,87 ± 0,13	1,79 ± 0,2	1,73 ± 0,21	1,73 ± 0,19
	ИЛ-6, пг/мл	1,82 ± 0,71	13,75 ± 3,6*	7,15 ± 0,94*	9,63 ± 1,61*
	АТр, г/л	1,94 ± 0,12	2,15 ± 0,23	2,11 ± 0,26	1,96 ± 0,27
	ИЛ-1β, пг/мл	0,73 ± 0,31	0,58 ± 0,57	0	1,33 ± 1,04
	ЛФ, мг/л	0,81 ± 0,08	1,33 ± 0,15*	1,09 ± 0,11*	1,06 ± 0,17
	ИЛ-8, пг/мл	3,40 ± 0,87	14,03 ± 4,04*	19,57 ± 4,78*	14,6 ± 3,97*
Крупноочаговый инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком (n = 11)	МГ, г/л	1,87 ± 0,13	1,35 ± 0,1*	1,47 ± 0,14*	1,68 ± 0,22
	ИЛ-6, пг/мл	1,82 ± 0,71	19,81 ± 4,79*	6,68 ± 1,8	3,83 ± 0,87
	АТр, г/л	1,94 ± 0,12	1,61 ± 0,14*	1,94 ± 0,17	2,05 ± 0,2
	ИЛ-1β, пг/мл	0,73 ± 0,31	1,07 ± 0,95	1,87 ± 1,2	3,54 ± 1,67
	ЛФ, мг/л	0,81 ± 0,08	1,31 ± 0,16*	0,78 ± 0,16	0,65 ± 0,12
	ИЛ-8, пг/мл	3,40 ± 0,87	12,22 ± 2,4*	16,07 ± 4,14*	10,3 ± 3,78*

Примечание. \* — достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) от показателей контрольной группы.

но в 1—7-е сутки, превышая допустимые пределы (10 пкг/мл) у 33% больных. На 14-е сутки уровень ИЛ-6 в данной группе также превышал среднестатистические показатели, характерные для здоровых, но уровни выше 10 пкг/мл не обнаруживали ни у одного больного. Среднестатистическое содержание АТр и ИЛ-1β у больных данной группы не изменялось в течение всего периода наблюдений и не отличалось от нормы. Показатели уровней ИЛ-1β, превышающие норму, выявляли не более чем у 13% обследованных, однако высокое содержание АТр (более 2,5 г/л) обнаруживали у 20% больных на 1-е и у 30% на 7-е сутки. При этом уровни ЛФ достоверно повышались в 1-е сутки, а затем нормализовались (уровни выше 1,5 мг/л выявляли у 64, 23 и 11% больных в 1, 7 и 14-е сутки наблюдений). Напротив, концентрации стимулирующего синтез ЛФ хемокина ИЛ-8 были стабильно высокими, превышая допустимый уровень (10 пкг/мл) у 50—60% больных на всем протяжении исследования.

При крупноочаговом ИМ, осложненном отеком легкого, достоверное снижение уровня МГ не наблюдали (уровни ниже 1,5 г/л фиксировали только у 18—23% больных в течение исследования). Содержание же ИЛ-6 в сыворотке крови после резкого увеличения в 1-е сутки наблюдений (уровни выше 10 пкг/мл у 56% больных) постепенно снижалось, но не нормализовалось (повышено у 20—30% на 7—14-е сутки). Концентрации ИЛ-1β и АТр достоверно не отличались от контроля. Уровни ИЛ-1β, превышающие предельно допустимые, обнаруживали у 10—13%, а количество больных с высокими концентрациями АТр постепенно снижалось с 27% в 1-е сутки до 9% на 14-е сутки. У больных этой группы концентрация ЛФ существенно возрастала в 1-е сутки, незначительно снижалась на 7-е (повышенные уровни выявляли у 40—45% обследованных) и практически нормализовалась на 14-е (высокие уровни зафиксированы у 18% больных). При этом концентрации ИЛ-8 оставались стабильно высокими в течение всего периода наблюдений (уровни выше 10 пкг/мл

обнаруживали у 70, 60 и 56% больных в 1, 7 и 14-е сутки соответственно).

При ИМ, осложненном застойными явлениями в легких, изменения изученных показателей были аналогичны изменениям у больных с отеком легких. Содержание МГ достоверно не отличалось от контроля, но было ниже 1,5 г/л у 30% обследованных на всем протяжении исследования. Уровень ИЛ-6 был повышен, выраженность повышения была сильнее в 1-е сутки (концентрации более 10 пкг/мл у 60% больных) и немного слабее на 7—14-е сутки (повышенные уровни у 20—30% обследованных). Среднее содержание АТр и ИЛ-1β не отличалось от нормы (индивидуальные концентрации цитокина не превышали нормативные показатели, а концентрации АТр выше 2,5 г/л зафиксированы у 20% больных в 1-е сутки и у 30% на 7—14-е). Уровень ЛФ был в среднем выше в 1-е сутки и нормализовался на 14-е, однако процент выявления превышающих норму показателей был примерно одинаковым (19—23%). Концентрации ИЛ-8 были стабильно высокими, уровни выше 10 пкг/мл обнаруживали у 45—55% обследованных.

Для крупноочагового ИМ, осложненного кардиогенным шоком, было характерно существенное и достоверное снижение концентрации МГ в течение 1-й недели наблюдений с последующей нормализацией на 14-е сутки (концентрации ниже 1,5 г/л обнаруживали у 73, 45 и 40% больных в 1, 7 и 14-е сутки соответственно). Повышение уровня ИЛ-6 спустя сутки после возникновения ИМ было также наиболее выраженным (повышение у 70% обследованных), а затем содержание данного цитокина постепенно нормализовалось (уровни выше 10 пкг/мл выявляли у 30% больных на 7-е сутки и ни у одного — на 14-е). При этом обнаруживали значимое снижение концентрации АТр спустя сутки после развития кардиогенного шока (ни одного высокого показателя на 1—7-е сутки и концентрации более 2,5 г/л только у 20% обследованных на 14-е сутки) и некоторую тенденцию к повышению содержания ИЛ-1β на 14-е сутки (уровни выше

10 пкг/мл не обнаруживали в 1-е сутки, но выявляли у 12% больных на 14-е). Уровень ЛФ изменялся противоположно тенденциям, характерным для МГ, — достоверно повышался в 1-е сутки (высокие концентрации у 55% больных) и снижался до нормы на 14-е (высокие уровни не обнаруживали). Концентрации ИЛ-8 достигали максимума через 1 нед после развития инфаркта, а затем снижались (содержание выше нормы зафиксировано у 45% больных в 1-е сутки, у 60% на 7-е и только у 11% на 14-е).

Наши наблюдения подтвердили представление о том, что ИЛ-6 и ИЛ-8 можно рассматривать как дополнительные диагностические критерии ИМ [3, 5, 7, 10, 13]. Однако ИЛ-6 наиболее эффективен в 1-е сутки, особенно при наличии осложнений, а на 14-е сутки относительно эффективен только при отеке легкого и наличии застойных явлений. Напротив, ИЛ-8 ведет себя как типичный реактант острой фазы воспаления и является наиболее эффективным диагностическим показателем на 7-е сутки, но в целом достаточно чувствительно реагирует и в 1-е и (за исключением кардиогенного шока) на 14-е сутки.

Примечательно, что изменения сывороточных уровней МГ и ЛФ (синтез которых стимулируют ИЛ-6 [2, 4, 6] и ИЛ-8 соответственно) не столь однозначны. При неосложненном крупноочаговом ИМ стимулирующий эффект ИЛ-6 явно недостаточен, поскольку концентрация МГ, активно расходуемого на связывание выбрасываемых в циркуляцию протеиназ [8, 15], остается значительно сниженной в течение всего периода наблюдений. Для кардиогенного шока характерно проявление стимулирующих синтез МГ свойств ИЛ-6 спустя неделю после развития инфаркта. Наконец при наличии отека легкого и застойных явлений повышение уровней ИЛ-6, вероятно, вместе с более медленным "оборотом" МГ в циркуляции способствует стабилизации его уровня в крови.

Одной из причин интенсивного биосинтеза ИЛ-6 может быть отсутствие изменений уровней ИЛ-1 $\beta$ , блокирующего ген ИЛ-6 [2, 6, 7]. Вследствие этого при ИМ доминируют стимуляция биосинтеза негативных реактантов острой фазы воспаления и блокада синтеза ряда позитивных, что косвенно подтверждает отсутствие достоверных изменений уровней такого позитивного реактанта острой фазы воспаления, как АТр. Некоторые авторы считают АТр перспективным маркером ИМ [12, 14], однако, по нашим данным, его повышение у 20—30% больных нивелируется сниженными уровнями у других пациентов [9], следовательно, АТр не может быть достаточно надежным диагностическим показателем. При кардиогенном шоке даже наблюдают снижение уровней АТр в 1-е сутки, что, вероятно объясняется изначальным дефицитом либо является следствием интенсивного "расходования" всех наличествующих ингибиторов на нейтрализацию значительного количества ферментов, выделяющихся в систему кровообращения из некротических зон, возникающих в сердечной мышце при ИМ [3].

Уровни ЛФ достаточно чувствительно реагируют на наличие ИМ в 1-е сутки. Затем, если ИМ протекает без осложнений или диагностируют только кардиогенный шок, концентрация ЛФ нормализуется, несмотря на повышенные уровни ИЛ-8. Напротив, при наличии застойных процессов или отека легкого период увеличенной концентрации ЛФ растягивается до 7—14 дней у 30—40% боль-

ных. Отсутствие зависимости между динамикой концентраций ЛФ и ИЛ-8 позволяет предполагать, что повышение уровней ИЛ-8 необходимо не столько для стимуляции биосинтеза ЛФ, сколько для реализации его функций хемокина — активации хемотаксиса, участия в ремоделировании новообразованных рубцовых тканей, замещающих дефект при ИМ [11, 13] и пр., а высокие уровни ЛФ при отеках и застое в легких, связаны не столько с ИМ, сколько с развитием процессов, сопутствующих подобным осложнениям, в частности с компенсацией дефицита АТр у ряда больных, предрасположенных к развитию легочной патологии [9].

**Заключение.** Повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 на 1—7-е сутки после госпитализации могут быть рекомендованы в клиническую практику в качестве дополнительных диагностических критериев крупноочагового ИМ, вне зависимости от наличия или отсутствия осложнений. Повышенные концентрации ЛФ и неизменные МГ на 1—7-е сутки могут быть рекомендованы в качестве дифференциально-прогностических критериев при выявлении таких осложнений как отек и застой в легких, высокие уровни ЛФ на фоне значительно сниженного содержания МГ в 1-е сутки обычно сопровождают кардиогенный шок.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зорин Н. А., Жабин С. Г., Лыкова О. Ф. и др. // Клиническая лабораторная диагностика. — 1992. — № 9—10. — С. 13—15.
2. Зорин Н. А., Зорина В. Н., Зорина Р. М., Левченко В. Г. // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 11. — С. 8—22.
3. Akasaka Y., Morimoto N., Ishikawa Y. et al. // Mod. Pathol. — 2006. — Vol. 19, N 4. — P. 588—598.
4. Birkenmeier G. // Mod. Asp. Immunobiol. — 2001. — Vol. 2. — P. 32—36.
5. Biswas S., Ghoshal P. K., Mandal S. C., Mandal N. // Korean J. Intern. Med. — 2010. — Vol. 25, N 1. — P. 44—50.
6. Bode J. G., Fischer R., Haussinger D. et al. // J. Immunol. — 2001. — Vol. 167, N 3. — P. 1469—1481.
7. Brasier A. R. // Cardiovasc. Res. — 2010. — Vol. 86, N 2. — P. 211—218.
8. Cleutjens J. P., Creemers E. E. // J. Card. Fail. — 2002. — Vol. 8, N 6 (Suppl). — P. S344—S348.
9. Corda L., Vizzardi E., De Cicco G. et al. // Int. J. Cardiol. — 2010.
10. Correia L. C., Andrade B. B., Borges V. M. et al. // Clin. Chim. Acta. — Vol. 411, N 7—8. — P. 540—545.
11. Elmas E., Lang S., Dempfle C. E. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2007. — Vol. 45, N 10. — P. 1360—1365.
12. Engstrom G., Hedblad B., Tyden P., Lindgarde F. // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 202, N 2. — P. 617—622.
13. Frangogiannis N. G. // Inflamm. Res. — 2004. — Vol. 53, N 11. — P. 585—595.
14. Nordestgaard B. G., Adourian A. S., Freiberg J. J. et al. // Clin. Chem. — 2010. — Vol. 56, N 4. — P. 559—567.
15. Schulz S., Birkenmeier G., Schagdarsurengin U. et al. // Int. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 92, N 2—3. — P. 137—144.

Поступила 29.09.10

© Ж. П. ВАСНЕВА, 2012

УДК 616-056.43-02:615.211-07

Ж. П. Васнева

## СТРУКТУРА ПОТОКА ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ АНЕСТЕЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ РАЗНЫХ МЕТОДОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ IN VITRO

ОАО Самарский диагностический центр

*Исследовали особенности потока пациентов с непереносимостью анестезирующих средств, обследованных с помощью методов специфической диагностики in vitro и диагностические возможности таковых. Поток пациентов данной группы за последние 10 лет значительно возрос, изменилась и его структура. Среди использованных тестов специфической диагностики наиболее информативным является CD45-тест.*