

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОДУКЦИИ НЕКОТОРЫХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ИБС

Мазуров В.И., Столов С.В., Линецкая Н.Э.

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Резюме. Растет очевидность патогенетической роли цитокинов в атерогенезе. Результаты нашего исследования показали, что уровни IL-1 β , IL-6 достоверно выше в группе больных с острым инфарктом миокарда по сравнению с аналогичными данными в группе больных со стабильной стенокардией напряжения. Уровни IL-2, IL-8 и TNF- α в группе пациентов с ОИМ достоверно ниже, чем в группе больных со стабильной стенокардией. В группе больных с прогрессирующей стенокардией уровень IL-8 был достоверно ниже, чем в группе со стабильной стенокардией. Повышение степени атеросклеротического поражения коронарного русла ассоциировалось с увеличением уровней IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α и снижением уровня IL-2. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об аномальном цитокиновом профиле у больных при коронарной болезни. Использование определения основных провоспалительных цитокинов дает возможность расширить круг диагностических методов прогнозирования клинического течения и результатов лечения больных с различными формами ИБС. Полученные данные дают основания для дальнейших клинических исследований в этом направлении.

Ключевые слова: стенокардия, прогрессирующая стенокардия, инфаркт миокарда, цитокины.

Mazurov V.I., Stolon S.V., Lineckaya N.E.

PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE

Abstract. There is growing evidence for pathogenic role for cytokines in atherogenesis. The results of our research have shown, that the serum levels of IL-1 β , IL-6 were significantly higher in group of the patients with acute myocardial infarction in comparison with the similar data in group of the patients with stable angina pectoris. The levels of IL-2, IL-8 and TNF- α in patients with acute myocardial infarction were significantly lower than in patients with stable angina. IL-8 concentrations were significantly lower in patients with unstable angina than in patients with stable angina. The severe degree of coronary artery atherosclerosis in coronary angiography was associated with raised levels of

IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α and decreased level of and IL-2. Thus, the received data demonstrate that an abnormal cytokine profile characterizes coronary artery disease. Measurement of basic proinflammatory cytokines may be a new diagnostic tool for prediction of clinical course and results of treatment of ischemic heart disease. The obtained data give the base for the further clinical researches in this direction. (*Med. Immunol.*, 1999, vol.1, N5, pp.53-59)

Введение. До последнего времени атеросклероз рассматривался как процесс механического накопления липидов в сосудистой стенке, на этапах которого, первичные - практически бессимптомные поражения (липидные пятна, полоски) при определенных условиях трансформируются в развитые бляшки и атеромы [1,3,7]. Важнейшая роль в этом процессе принадлежит так называемым модифицированным (окисленным, децелированным) липопротеинам низкой и очень низкой плотности, которые не распознаются аРВ/Е рецепторами, накапливаются в сосудистой стенке и сти-

мулируют клеточную реакцию со стороны макрофагов, лейкоцитов, гладкомышечных клеток [4].

В исследованиях, выполненных за последнее время, получены данные, позволившие предположить, что атеросклероз является следствием хронического иммунного воспаления, подобного реакции гиперчувствительности замедленного типа [4,6,16,27]. В пользу этого утверждения свидетельствуют обнаруживаемые в атеросклеротически измененных артериях Т- и В-лимфоциты, находящиеся в активном состоянии. Среди Т-клеток в липидных пятнах и липидных бляшках доминируют CD8 $^{+}$ - клетки, тогда как в осложненных поражениях преобладают CD4 $^{+}$, большая часть из которых экспрессируют HLA-DR, -DQ (маркеры активации) [4,26,19]. Перекисная модификация ли-

Адрес для переписки: Столов Сергей Валентинович
СПбМАПО, кафедра терапии №1 им. Э.Э.Эйхвальда
СПб, 193015, ул. Кировная, 41
телефон: 2751851

нопротеинов, происходящая в крови и сосудистой стенке, приводит к образованию у модифицированных липопротеидов (мЛП) свойства аутоантигенов, к которым вырабатываются антитела. В зоне атеросклеротического поражения обнаруживают отложение IgG и C3-, C5-фракций комплемента, очаговое разрастание соединительной ткани.

Таким образом, модифицированные ЛП запускают оба звена иммунитета: клеточный и гуморальный. Посредниками в межклеточных взаимодействиях являются цитокины. Особая роль в индукции воспаления отводится цитокинам IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , активно секретируемым антигенпрезентирующими клетками и лимфоцитами, инфильтрирующими атеросклеротически измененные сосуды. Провоспалительные цитокины могут играть важную роль в развитии прогрессирующих форм атеросклероза, привлекающая в очаг воспаления эффекторные клетки, усиливая адгезию лейкоцитов к сосудистому эндотелию, стимулируя прокоагулянтную активность эндотелиальных клеток и т.д. В исследованиях, выполненных различными авторами [9,12,13,14,24,25], было показано, что повышенные уровни цитокинов типичны для больных инфарктом миокарда, прогрессирующей стенокардией и пациентов с недостаточностью кровообращения. Другими авторами [18] подобной зависимости не обнаружено.

В нашей работе предпринята попытка оценить вклад некоторых цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α) в течение атеросклеротического процесса у больных с различными формами ИБС: инфарктом миокарда, стабильной и прогрессирующей стенокардией.

Материалы и методы

Обследованы 70 пациентов (65 мужчин и 5 женщин) в возрасте 40-68 лет (в среднем 50 $\pm$ 6 лет), находившихся на лечении в клинике МАПО по поводу ИБС. Длительность заболевания составила от 2 мес. до 15 лет (в среднем 6 $\pm$ 4,2 лет). Из них у 50 больных (1 группа) выявлялась стенокардия напряжения 1-4 классов (по классификации Канадской ассоциации кардиологов), у 10 человек (2 группа) - прогрессирующая стенокардия, 10 человек (3 группа) - острый инфаркт миокарда.

Среди больных первой группы стенокардия напряжения 1 функционального класса (ф.к.) выявлялась у 5 больных, 2 ф.к. - у 20 больных, 3 ф.к. - у 20 больных, 4 ф.к. - у 5 больных. Крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз был у 20 больных. В 28 наблюдениях имело место сочетание ИБС с гипертонической болезнью; у 7 больных выявлялись явления недостаточности кровообращения 2 стадии.

Во второй группе больных с диагнозом прогрессирующая стенокардия напряжения признаки нарушения коронарного кровотока регистрировались ра-

нее (2 пациента имели стабильную стенокардию напряжения 2 ф.к., 4 больных - 3 ф.к., 4 больных - 4 ф.к.), постинфарктный кардиосклероз выявлялся в 5 случаях, гипертоническая болезнь сопутствовала ИБС у 3 больных.

В третьей группе у 7 пациентов регистрировался крупноочаговый, а у 3 - мелкоочаговый инфаркт миокарда, давностью от 2 до 10 часов от начала первых признаков заболевания. Коронарный атеросклероз асимметрически выявлялся у всех пациентов этой группы, в 4-х наблюдениях инфаркт миокарда был повторным. Течение острого инфаркта осложнилось у 8 больных (3 случая кардиогенного шока, 2 - рецидивирующей желудочковой тахикардии, 1 - пароксизма суправентрикулярной тахикардии, 6 - недостаточности кровообращения 2 стадии). Гипертоническая болезнь сочеталась с ИБС у 4 больных.

Часть наблюдаемых больных имели сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа (2), язвенную болезнь желудка вне обострения (2), хронический необструктивный бронхит вне обострения (3). Пациенты, имевшие активные воспалительные процессы, онкологическую патологию, иммунокомплексные заболевания в исследования не включались.

Части пациентов первой группы (30) была выполнена многопроекционная коронарная ангиография на аппарате фирмы "Siemens". Для оценки резерва коронарного кровотока пациентам первой группы проводилась проба с физической нагрузкой на вертикальном велоэргометре (фирма "Siemens") по методике непрерывно возрастающей нагрузки (Аропов Д.М., 1995). Суточное мониторирование ЭКГ с последующей его компьютерной обработкой проводилось на аппарате "Кардиотехника".

Эхокардиографическое исследование выполнялось пациентам 1 и 2 групп на эхокардиографе "Logic" (фирма "General Electric") по стандартной методике.

Пациентам с прогрессирующей стенокардией и острым инфарктом миокарда проводился мониторинг кардиоспецифических ферментов в крови (КФК, АСАТ, ЛДГ).

Всем пациентам проводились повторные исследования содержания в плазме крови цитокинов: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы "Amersham" (Англия).

Все пациенты трех групп получали медикаментозное лечение, зависящее от формы заболевания и сопутствующей патологии и включающее нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, аспирин, гепарин, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента и мочегонные препараты.

Для статистических расчетов использовалась программа "Statgraphics". Достоверность различий оценивалась по критерию t Стьюдента.

Таблица 1. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ (пг/мл) В КРОВИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ИБС

Цитокин	Стабильная стенокардия n=50		Прогрессирующая стенокардия n=10		Инфаркт миокарда n=10	
	1 день	14 день	1 день	14 день	1 день	14 день
IL-1β	0,45±0,08	0,24±0,07	0,36±0,13	0,70±0,50	0,92±0,13*	0,98±0,18
IL-2	9,1±1,6	12,5±3,0	10,1±3,8	5,8±3,3	0,81±0,57**	0,71±0,71
IL-6	2,5±0,34	2,3±0,18	1,6±0,52	1,6±0,28	7,6±2,6*	6,4±1,7
IL-8	94,2±27,6	98,7±28,9	20,03±7,4*	25,2±11,2	22,47±4,8*	69,8±18,8
TNF-α	0,23±0,06	0,07±0,04*	0,48±0,32	0,82±0,53	0,08±0,03*	0,11±0,05

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ по сравнению с 1 группой (1 день)

Результаты

Уровни исследуемых цитокинов IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α у больных трех групп представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, содержание цитокина IL-1β было более высоким в группе больных инфарктом миокарда (0,92±0,13 пг/мл) по сравнению с 1 и 2 группами (0,45±0,08 и 0,36±0,13 пг/мл соответственно ($p < 0,05$)). Уровень IL-6 также оказался более высоким в группе больных инфарктом миокарда (7,6±2,6 пг/мл) по сравнению с группой больных стабильного течения стенокардии (2,5±0,34 пг/мл ($p < 0,05$)).

Изучение содержания цитокинов IL-2, IL-8 и TNF-α у больных ИБС выявило обратную зависимость: более низкие значения цитокинов фиксировались при инфаркте миокарда, а высокие при стабильном течении стенокардии. Уровень IL-2 в первой группе составлял 9,1±1,6 пг/мл, а группе больных инфарктом миокарда - 0,81±0,57 пг/мл ($p < 0,01$); уровень IL-8 в группе больных стабильной стенокардией составлял 94,2±27,6 пг/мл, а в группах больных с прогрессирующей стенокардией и инфарктом миокарда - 20,03±7,4 ($p < 0,01$) и 22,47±4,8 пг/мл ($p < 0,05$) соответственно. Значения TNF-α были почти в три раза выше в группе больных со стабильной стенокардией (0,23±0,06 пг/мл) по сравнению с его уровнем у больных инфарктом миокарда - 0,08±0,03 пг/мл ($p < 0,05$).

Повторное исследование содержания цитокинов, выполненное через две недели на фоне лечения, обнаружило тенденцию к снижению уровня IL-1β с 0,45±0,08 до 0,24±0,07 пг/мл и достоверное снижение

TNF-α с 0,23±0,06 пг/мл до 0,07±0,04 пг/мл ($p < 0,05$) у больных стабильной стенокардией напряжения. Подобной закономерности мы не обнаружили у пациентов с прогрессирующей стенокардией напряжения и инфарктом миокарда, у которых отмечена тенденция к увеличению содержания IL-1β и TNF-α за двухнедельный период наблюдения.

Также была выявлена тенденция к снижению содержания IL-2 у больных с инфарктом миокарда и прогрессирующей стенокардией.

За период лечения произошло увеличение содержания IL-8 у больных инфарктом миокарда с 22,5±4,8 до 69,8±18,8 пг/мл ($p < 0,01$).

Представлялось важным выяснить, существует ли связь между тяжестью течения стабильной стенокардии (в зависимости от функционального класса) и содержанием в крови исследуемых цитокинов. Результаты такой зависимости представлены в табл. 2.

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии четкой связи между тяжестью протекания стабильной стенокардии напряжения и содержанием в крови исследуемых цитокинов, вместе с тем, выявлена тенденция к увеличению содержания TNF-α у больных с тяжелым течением стенокардии - 0,14±0,04 пг/мл (1-2 ф.к.) и 0,41±0,14 пг/мл (3-4 ф.к.), и тенденция к понижению уровня IL-2 у пациентов с тяжелой коронарной патологией - 11,56±2,6 пг/мл (1-2 ф.к.) и 8,3±2,0 пг/мл (3-4 ф.к.).

Таблица 3. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ (пг/мл) В КРОВИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ НАРУШЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА

Показатель	IL-1β	IL-2	IL-6	IL-8	TNF-α
Коронарный кровоток не нарушен	0,31±0,10	18,1±3,6	1,8±0,4	46,0±17,0	0,17±0,06
Нарушение кровотока выраженное	0,47±0,11	8,3±2,1*	2,7±0,5	74,7±27,5	0,26±0,1

Примечание: * - ($p < 0,05$)

Таблица 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ (пг/мл) СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Функц. класс стенокардии	IL-1β	IL-2	IL-6	IL-8	TNF-α
I-II	0,34±0,12	11,56±2,6	2,20±0,6	87±31	0,14±0,04
III-IV	0,39±0,07	8,3±2,0	2,3±0,31	83,1±36,7	0,41±0,14

Следующим направлением проводимого исследования было выяснение связи между содержанием в крови цитокинов и степенью нарушения коронарного кровотока, оцененного по данным коронарографии. Результаты такого исследования представлены в табл. 3.

В зависимости от степени нарушения коронарного кровотока пациенты были разбиты на 2 группы; в первую вошли больные, не имеющие гемодинамически значимых стенозов, во вторую - больные с тяжелой коронарной недостаточностью (2-3 сосудистые поражения со стенозами на 50% и более).

Выявлена зависимость между содержанием IL-2 и состоянием коронарного кровотока; у больных без коронарной обструкции уровень цитокина составлял $18,1 \pm 3,6$ пг/мл, у больных с коронаросклерозом - $8,3 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,05$).

Цитокины IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α имели противоположную тенденцию, т.е. более высокие значения выявлялись у больных с коронарной обструкцией, по сравнению с группой больных без коронарной недостаточности.

Обсуждение

Существуют единичные работы [14,15,22,25], свидетельствующие об активном участии провоспалительных цитокинов в патогенезе различных форм ИБС. По данным ряда авторов [9,12,15,22] повышенное содержание в крови цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 и TNF- α отмечалось в крови больных инфарктом миокарда и прогрессирующей стенокардией по сравнению с группой больных стабильного течения стенокардии. Осложненное течение инфаркта миокарда (кардиогенный шок, нарастающая недостаточность кровообращения) сопровождалось дальнейшим подъемом уровня цитокинов. Культуральные исследования обнаруживали способность лимфоидных клеток, выделенных из атеросклеротически измененных тканей, синтезировать повышенные уровни провоспалительных цитокинов [14,25].

По данным, полученным в нашем исследовании, содержание в крови цитокинов IL-1 β и IL-6 было выше у больных с инфарктом миокарда по сравнению с группой больных стабильного течения стенокардии ($0,92 \pm 0,13$ и $0,45 \pm 0,08$ для IL-1 β ; $7,6 \pm 2,6$ и $2,5 \pm 0,34$ для IL-6). В дальнейшем содержание IL-1 β снижалось на фоне проводимой терапии в группе больных стабильной стенокардией и оставалось стабильно повышенным у больных с инфарктом миокарда на протяжении 2 недель, а уровень IL-6 за двухнедельный срок наблюдения не изменялся в обеих группах.

Подобная динамика содержания IL-1 β у больных ИБС не случайна, так как этот цитокин является главным медиатором, ответственным за развитие местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма. Синтез IL-1 β активируют бак-

териальные ЛПС, компоненты комплемента, простагландины, тромбин и белки "острой" фазы воспаления. В связи с этим не случайно повышение его уровня у больных с острым коронарным синдромом. Предполагается, что IL-1 β может иметь несколько механизмов действия в эволюции атеросклероза: как провоспалительный цитокин он способен увеличивать адгезивность лейкоцитов к сосудистому эндотелию; вызывать инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками; усиливать атерогенез, стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток; стимулировать прокоагулянтную активность эндотелия; воздействовать на метаболизм липидов [14,23,24]. Нарушение коронарного кровотока с развитием воспалительной реакции в миокарде вызывает повышение его содержания в крови; напротив, комплексная терапия ИБС улучшает кровоснабжение и метаболизм миокарда, снижая уровень этого цитокина.

Нами также отмечена зависимость между степенью коронарной обструкции и уровнем IL-1 β ; более высокие значения цитокина были выявлены у больных с выраженной коронарной патологией по сравнению с пациентами, у которых при коронарографии обнаруживались минимальные изменения артерий. Однако для других провоспалительных цитокинов подобной зависимости обнаружено не было.

Большое значение IL-6 в развитии и поддержании сосудистой патологии в своих исследованиях отмечают многие авторы [9,12,18,]. Участие IL-6 в коронарных событиях обусловлено функциональными особенностями этого цитокина: являясь провоспалительным индукцибельным белком, появляющимся в крови в раннюю фазу воспаления, IL-6 как и IL-1 принимает участие в инициации иммунного ответа. Ишемия миокарда, развитие деструктивных процессов у больных инфарктом миокарда приводят к повышению синтеза IL-6. По мнению Biasucci L.M. et al. [9], повышение уровня IL-6 у больных с нестабильной стенокардией коррелирует с развитием осложнений и может служить маркером неблагоприятного течения заболевания. В нашем исследовании увеличение уровня IL-6 у больных инфарктом миокарда было существенным и сочеталось с одновременным повышением

IL-1 β . При дальнейшем наблюдении на фоне проводимой терапии отмечалось постепенное понижение уровня IL-6 в группах больных инфарктом миокарда и стабильной стенокардией.

Другая группа провоспалительных цитокинов, включающая IL-2, IL-8 и TNF- α , менее активно реагировала на ишемию и повреждение миокарда; их содержание было невысоким у пациентов с острыми формами ИБС, но с тенденцией к значительному увеличению в дальнейшем. Уровень IL-2 у больных инфарктом миокарда был более чем в 10 раз меньше, чем в группе больных стабильной стенокардией

(9,1±1,6 и 0,81±0,57, соответственно ($p<0,01$)); уровень IL-8 в 4,2 раза меньшим (94±27,6 и 22,47±4,8, соответственно ($p<0,05$)); уровень TNF- α в 2,9 раза меньшим (0,23±0,06 и 0,08±0,03, соответственно ($p<0,05$)).

В исследованиях, выполненных Matsumoto A. et al. [18], отмечена недоступность определения содержания IL-2 у больных ИБС (авторы пользовались наборами с низкой разрешающей способностью - до 6 пг/мл). Значения TNF- α были повышены лишь у 50% больных инфарктом миокарда и 25% больных стабильной стенокардией [8,18]. Повышенное содержание IL-8 у больных инфарктом миокарда выявляли Kanda T. et al. [15] с максимальными значениями цитокина к 4-6 часу от развития болевого приступа и минимальными значениями к концу первых суток.

Различные значения уровней цитокинов IL-8 и TNF- α у больных с инфарктом миокарда в нашем исследовании и исследованиях, выполненных ранее, связаны как со временем забора исследуемого материала (у цитируемых авторов в первые 4-6 часов от появления болевого приступа), так и с особенностями проведения лечебных мероприятий этой категории больных: тромболитическая терапия и ангиопластика, восстанавливающие кровоток и нормализующие метаболизм в миокарде, среди наблюдаемых нами больных не проводились. Прогрессирующее нарастание деструктивных изменений в зоне инфаркта у больных без восстановления коронарного кровотока стимулировало активность иммунокомпетентных клеток с увеличением синтеза этих цитокинов в дальнейшем.

В дебюте воспалительного процесса начальное высвобождение цитокинов связано с активностью моноцитов и макрофагов, в то время как дополнительные популяции клеток, такие как эндотелиальные и ГМК, способствуют высвобождению цитокинов на более поздней стадии ОИМ.

Динамика содержания IL-2 свидетельствует об участии этого цитокина в развитии преимущественно хронической коронарной патологии. Его значения были минимальными у больных с инфарктом миокарда и значительно повышенными при хроническом течении стенокардии. Это относительно "поздний" цитокин, участвующий преимущественно во вторичном иммунном ответе и запускающий пролиферацию и дифференцировку Т-, В-лимфоцитов и цитотоксических клеток. Развитие острого коронарного синдрома на начальных этапах не сопровождается антигемией и активацией адаптивного звена иммунной системы, поэтому уровни IL-2 могут быть низкими у больных инфарктом миокарда. В то же время для хронического течения ИБС типична аутосенсibilизация к модифицированным липопротеидам в стенках артерий и содержанию атеросклеротических бляшек с формированием специфического иммунного ответа и синтезом значительного количества IL-2.

Низкие концентрации IL-8 выявлены у больных в острой фазе инфаркта миокарда (забор крови у этой категории больных осуществлялся в течение 12 часов от начала клинических проявлений заболевания). Повторный забор через 2 недели показал увеличение уровня цитокина до значений, сопоставимых с группой больных стабильного течения стенокардии. Такая динамика отражает, по нашему мнению, функциональные особенности IL-8. Хемотаксический цитокин IL-8 играет важную роль в инициации и поддержании воспаления, так как ответственен за индукцию адгезивных молекул, осуществляющих взаимодействие лейкоцитов с эндотелием и последующую лейкоцитарную экстравазацию в место воспалительной реакции. Повреждение сосудистого эндотелия индуцирует выработку этого хемоаттрактанта с последующим понижением при условии восстановления коронарного кровотока. Тромбоз сосуда препятствует появлению цитокина в циркуляции, и его содержание в крови больных острым инфарктом миокарда невысокое, но по мере распространения зоны инфаркта и нарастания деструктивных изменений концентрация его постепенно увеличивается.

Заслуживает внимание предположение об интенсивном потреблении IL-8 вследствие повышенной экспрессии рецепторов к нему в зоне ишемического поражения миокарда. Это положение объясняет низкое содержание IL-8 у больных в острую фазу инфаркта миокарда.

К 14 дню лечения уровень IL-8 у больных инфарктной группы повысился, но все же не достиг значений больных стабильной стенокардией, у которых содержание этого цитокина оставалось стабильно повышенным за все время наблюдения. Высокое содержание IL-8 у больных с хронической формой ИБС связано, по нашему мнению, с перманентным иммунным воспалением в сосудистой стенке и вторичной эндотелиальной дисфункцией.

Участию TNF- α в патологических процессах уделяется большое значение. Высокие концентрации TNF- α обнаруживают при острых и хронических инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, терминальной фазе злокачественных опухолей. Уровень цитокина, как правило, коррелирует с активностью заболевания и объемом пораженных тканей. Как провоспалительный цитокин, TNF- α оказывает влияние на многие патогенетические звенья атеросклероза: усиливает адгезию к сосудистому эндотелию и увеличивает прокоагулянтную активность эндотелиальных клеток, обеспечивает хемотаксис гранулоцитов и моноцитов в очаг воспаления, участвует в процессах деструкции, сопутствующих воспалению, стимулирует образование коллагена, индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IFN- γ).

По данным Vaddi K. et al. [25], мононуклеары больных со стабильной и нестабильной стенокардией избы-

точно секретируют TNF- α , тем самым стимулируя выработку супероксида-аниона в мононуклеарах, что имеет существенное значение в эндотелиальном повреждении и, следовательно, прогрессировании атеросклероза.

Среди больных инфарктной группы содержание TNF- α в первые часы наблюдения оказалось низким, контрольное исследование выявило постепенное повышение его концентрации. Напротив, в группе больных стенокардией в процессе лечения произошло значительное уменьшение циркулирующего TNF- α . Лекарственная терапия стенокардии, следовательно, благоприятно влияет на функциональную активность сосудистого эндотелия и патологические процессы в зонах атерогенеза. Таким образом, снижение TNF- α у больных стенокардией может свидетельствовать об улучшении состояния коронарного кровотока, а для больных инфарктом миокарда и прогрессирующей стенокардией повышение его концентрации в крови указывает на прогрессирование процесса и нарастание деструктивных изменений в миокарде.

Несмотря на важный вклад цитокинов в развитие повреждений у больных острыми формами ИБС, большинством исследователей не обнаружена зависимость между содержанием цитокинов и осложнениями течения ИБС [8,18]. В нашем исследовании выявлена тенденция к увеличению уровней IL-6 и IL-1 β у больных инфарктом миокарда в зависимости от размеров некротического очага и осложнений острой стадии инфаркта. Распространенные формы, кардиогенный шок и нарастающая недостаточность кровообращения сопровождалась более высокими значениями этих цитокинов по сравнению с неосложненными формами инфаркта миокарда.

Анализ содержания цитокинов у больных с разными функциональными классами стенокардии выявил следующую картину: достоверной разницы между тяжестью протекания стенокардии и содержанием в крови цитокинов обнаружено не было, но была выявлена тенденция к увеличению содержания TNF- α у больных с более тяжелым течением стенокардии.

Результаты коронарографического исследования у больных стенокардией выявили увеличение содержания цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α у больных с гемодинамически значимыми стенозами. Неожиданным оказалось статистически достоверное снижение IL-2 у этой категории больных и умеренное повышение его у пациентов, имевших типичные приступы стенокардии при минимальных изменениях коронарных артерий.

Базисные средства лечения стенокардии, включающие β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, аспирин, гепарин, нитраты, клинически оказались достаточно эффективными у пациентов со стабильной стенокардией, однако клиническому улучшению соответствовало снижение уровня IL-1 β и TNF- α . Другая группа цитокинов - IL-2, IL-6 и IL-8 практически не реагировала на проводившуюся терапию.

В группе больных прогрессирующей стенокардией получены разнонаправленные тенденции: уровни IL-1 β и IL-8 напоминали значения группы инфарктных больных; а IL-2 и IL-6 - больных стабильной стенокардией.

Интересным представлялось выяснить, существует ли связь между содержанием в крови цитокинов и демографическими показателями у больных ИБС. Однако достоверной разницы показателей в группах мужчин и женщин в возрасте от 40 до 50, 50 до 60 и старше 60 лет обнаружить не удалось. Таким образом, мы не подтвердили существующее мнение о снижении цитокиновой активности у лиц пожилого возраста.

Суммируя полученные данные, можно считать, что цитокины принимают активное участие в патогенезе коронарного атеросклероза. Содержание в крови таких цитокинов как IL-1 β и IL-6 возрастает уже в первые часы инфаркта миокарда, а IL-8 постепенно, достигая максимальных значений к концу 2 недели. Цитокины IL-2 и TNF- α практически не реагируют на развитие острого коронарного синдрома, их значения оставались стабильно низкими в течение острой фазы инфаркта миокарда. У больных стабильной стенокардией напряжением характерным является повышение содержания в крови IL-2, IL-8, TNF- α . В процессе консервативного лечения у этой группы больных отмечается снижение концентрации в крови IL-1 β и TNF- α . Тяжелое поражение коронарных сосудов ассоциируется с повышением продукции IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α .

Список литературы

1. Аничков Н.Н. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии атеросклероза/ Русский врач. - 1915. - № 8. - С. 184-186. № 9. - С. 207-211.
2. Аронов Д.М., Луанов В.П., Михеев Т.Г. Функциональные пробы в кардиологии. Кардиология. - 1995. - № 12. - С. 83-93.
3. Денисенко А.Д., Маграчева Е.Я., Климов А.Н. Сравнительная характеристика липопротеидов сосудистой стенки и плазмы крови человека // Кардиология. - 1976. - № 7. - С. 64-70.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды, и атеросклероз / СПб.: Питер Пресс, 1995. - 304 с.
5. Иммунореактивность и атеросклероз / Под ред. А.Н.Климова. - Л.: Медицина, 1986. - С. 152-174.
6. Нагорнев В.А. Атерогенез и иммунное воспаление // Архив патологии. 1995. - № 57(3). - С. 6-14.
7. Руководство по кардиологии/ Под ред. Е.И.Чазова. - М.: Медицина, 1982. - Т. 1. - С. 417-443.
8. Basaran Y., Basaran M.M. et al. Serum concentrations of TNF in unstable angina and myocardial infarction // Angiology.- 1993.- v. 44.- № 4.- P. 115-122.
9. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina //Circulation.- 1996.- v. 94.- P. 874-877.

10. Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis // *Science*.- 1986.- v. 232.- P. 34-47.
11. Cavender D., Haskard D., Joseph B. Interleukin-1 increases the binding of human B and T-lymphocytes to endothelial cell monolayers // *J. Immunol.*- 1986.- v. 136.- № 1.- P. 203- 207.
12. Cruickshank A.M., Oldroyd K.G., Cobbe S.M. Serum interleukin-6 in suspected myocardial infarction // *Lancet*.- 1994.- v. 343.- P. 974.
13. Gori A.M., Brunelli T., Pepe G. Increased cytokine production in ischaemic heart disease patients // *Eur. Heart J.*- 1998.- v. 19.- Abstr. Suppl.- P. 506.
14. Hasdai D., Scheinowitz M., Leibovitz E. Increased serum concentrations of interleukin-1 β in patient with coronary artery disease // *Heart*.- 1996.- v. 76.- P.24-28.
15. Kanda T., Hirao Y., Oshima S. Interleukin-8 as a sensitive marker of unstable coronary artery disease // *Am J of Cardiology*.- 1996.- v. 77.- P. 304-307.
16. Kleindienst R., Schett G., Amberger A., et al. Atherosclerosis as an autoimmune condition. [Review] // *Israel Journal of Medical Sciences*.- 1995.- v. 31(10).- P. 596-599.
17. Mahley R.W., Innerarity T.L. Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis // *Biochim. Biophys. Acta*.- 1983.- v. 737.- P. 197-222.
18. Matsumori A., Yamada T., Suzuki H. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy // *British Heart J.*- 1994.- v. 72.- P. 561-566.
19. Nityanand S., Bergmark C., de Faire U., Swedenborg J., et al. Antibodies against endothelial cells and cardiolipin in young patients with peripheral atherosclerotic disease// *Journal Internal Medicine*.- 1995.- 238(5).- P.437-443.
22. Parissis J., Venetsanou K., Ziras N. Abnormal cytokine expression during the cours of acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.*- 1998.- v. 19.- Abstr. Suppl.- P. 508.
23. Tenaglia A.N., Buda A.J., Wilkins R.G. Levels of expression of P-selectin, E-selectin, and intercellular adhesion molecule-1 in coronary atherotomy specimens from patients with stable and unstable angina pectoris // *Am J of Cardiology*.- 1997.- v. 79.- P. 742-747.
24. Thorne S.A., Abbot S.E., Stevens C.R. Modified low density lipoprotein and cytokines mediate monocyte adhesion to smooth muscle cell // *Atherosclerosis*.- 1996.- v. 127.- P. 167-176.
25. Vaddi K., Nicolini F.A., Mehta P. Increased secretion of tumor necrosis factor- α and interferon- γ by mononuclear leukocytes in patients with ischemic heart disease. Relevance in superoxide anion generation // *Circulation*.- 1994.- v. 90.- P. 694-699.
26. Wu R., Lefvert AK. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins (oxLDL): characterization of antibody isotype, subclass, affinity and effect on the macrophage uptake of oxLDL // *Clinical & Experimental Immunology*.- 1995.- 102(1).- P. 174-180.
27. Zhou X., Stemme S., Hansson GK. Evidence for a local immune response in atherosclerosis. CD⁴⁺ T cells infiltrate lesions of apolipoprotein-E-deficient mice // *American Journal of Pathology*.- 1996.- 149(2).- P. 359-366.

поступила в редакцию 25.09.99
 принята к печати 03.11.99