

РЕГУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ИЛ-10 ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

В.И. Шальнев, В.И. Мазуров

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

IL-10 REGULATORY DISTURBANCES IN ACUTE CORONARY SYNDROME

V.I. Shalnev, V.I. Mazurov

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Russia

© В.И. Шальнев, В.И. Мазуров, 2010 г.

Изучены содержание и динамические изменения концентрации интерлейкина-10 в плазме периферической крови у больных с острым коронарным синдромом в различные сроки заболевания. Выявлено повышение содержания данного цитокина в остром периоде ОКС, наиболее отчетливо выраженное при инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST* на ЭКГ и при осложненном течении заболевания. Через 6 месяцев отмечено значительное снижение уровня ИЛ-10 по отношению к острой фазе заболевания, достоверно более высокая средняя концентрация ИЛ-10 отмечена в группе больных, получавших терапию статинами с первых суток заболевания.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеротромбоз, воспаление.

The article highlights the dynamic changes of interleukin-10 concentration in blood plasma in broad spectrum of patients with acute coronary syndrome. The study revealed the highest level of IL-10 in the first two weeks of ACS in patients with massive acute myocardial infarction. After 6 month follow-up period the blood levels of IL-10 declined in all groups of patients, less significantly in those receiving statin therapy.

Key words: acute coronary syndrome, atherothrombosis, inflammation.

Активация цитокинового звена воспаления играет важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки, атеротромбозе, постишемической регенерации и ремоделировании миокарда [1–4]. Данные о роли Th-2 цитокинов в патогенезе острого коронарного синдрома немногочисленны и противоречивы.

Целью данного исследования было изучение динамики содержания интерлейкина-10 в плазме крови в различные сроки острого коронарного синдрома, связь с клиническим течением и клинической формой данного синдрома.

Материал и методы. Обследовано 156 больных с острым коронарным синдромом. Критериями включения в исследование были признаки острого коронарного синдрома по определению ВНОК, приведенные в национальных рекомендациях по диагностике и лечению острого коронарного синдрома [5]. У 68 больных диагностирован ОИМ с подъемом сегмента *ST*, у 88 больных — ОИМ без подъема сегмента *ST* и нестабильная стенокардия.

В исследование не включались больные старше 75 лет, имевшие длительность болевого синдрома более 48 часов от начала появления симптомов, перенесшие в течение месяца перед госпитализацией или имевшие на момент госпитализации какие-либо воспалительные заболевания, имевшие хронические паренхиматозные заболевания печени или выраженную гепатомегалию, больные с выраженной левожелудочковой недостаточностью в дебюте заболевания (III–IV классы по классификации Killip, т.е. признаки развивающегося отека легких или кардиогенного

шока), перенесшие сердечно-легочную реанимацию в связи с остановкой сердца или электроимпульсную терапию в связи с угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма в дебюте заболевания.

Интерлейкин-10 определялся мультиплексным методом в первые 24 часа, на 14-е сутки заболевания и через 6 месяцев после развития ОКС на анализаторе «Bio-Plex» (США). Помимо ИЛ-10, определялся широкий спектр Th-1 и Th-2 цитокинов (не анализируются в данном сообщении). Оценка клинического течения проводилась в течение 12 месяцев от момента госпитализации по комбинированной конечной точке исследования, включавшей развитие ранней постинфарктной стенокардии, повторного ИМ, госпитализации в связи с ОКС, развития сердечной недостаточности и смерти от ИБС. На основании анализа клинического течения были выделены группы больных с осложненным течением, у которых отмечалось достижение конечной точки исследования, и группа больных с неосложненным течением. В группу больных с осложненным течением было включено 59 больных, с неосложненным — 97 больных. Также анализировались содержание и динамика ИЛ-6 у больных с различными формами ОКС (ОКС *ПST*, ОКС *БПST*) и динамика ИЛ-6 у больных, получавших терапию статинами (симвастатин в дозе 40 мг/сут или аторвастатин в дозе мг/сут) с первого дня госпитализации и у больных, не получавших статины в стационаре, выделенных в соответствующие подгруппы.

Статистическая обработка: все количественные данные представлены как $M \pm \delta$. Для оценки нормальности

распределения данных использовался критерий Колмогорова — Смирнова. При ненормальном распределении данных они подвергались лог-трансформации. При сопоставлении количественных данных использовался t-критерий Стьюдента и модуль ANOVA для повторных измерений. Для сравнения категориальных данных использовался критерий χ^2 . Достоверным считалось различие при значении $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS for Windows, 14 версии (SPSS Inc., США).

Результаты. У большинства включенных в исследование больных исходно отмечено повышение содержания ИЛ-10 в плазме крови, среднее значение по всем больным ОКС, включенным в исследование составило $1,33 \pm 1,30$ пкг/мл.

Отмечена значительная вариабельность значений ИЛ-10 в крови больных с различными формами ОКС, индивидуальные значения варьировали от 0 до 6,14 пкг/мл.

Через 14 суток отмечено умеренное, но достоверное увеличение среднего значения ИЛ-10 до $1,46 \pm 1,28$ пкг/мл ($P < 0,01$), с разнонаправленной динамикой данного показателя у отдельных больных.

Через 6 месяцев отмечено снижение среднего значения до $0,86 \pm 1,47$ пкг/мл, также статистически достоверное ($P < 0,001$) по отношению к исходным данным и результатам определения на 14-е сутки.

Средние значения на этом этапе исследования составили в этих подгруппах соответственно $1,17 \pm 0,74$ и $1,84 \pm 1,68$ пкг/мл, различие между подгруппами на 14-е сутки было достоверным, $p < 0,001$. Через 6 месяцев отмечено снижение содержания ИЛ-10 в указанных подгруппах больных до $0,81 \pm 0,56$ и $0,91 \pm 0,92$ пкг/мл соответственно, различие между подгруппами сохраняло статистическую достоверность, $p < 0,01$.

При сравнении подгрупп больных, объединивших всех больных с осложненным и неосложненным типом течения заболевания выявлены различия в динамике и уровне ИЛ-10 (табл. 2). Исходные средние значения ИЛ-10 были выше в группе больных с осложненным течением, составив соответственно $1,56 \pm 1,45$ и $1,19 \pm 1,19$ пкг/мл, различие было существенным, но не достигало степени статистической достоверности, $p < 0,05$. Через две недели среднее значение ИЛ-10 увеличилось в группе больных с неосложненным течением до $1,29 \pm 1,05$ пкг/мл, тогда как в группе больных с осложненным течением содержание ИЛ-10 повысилось более значительно, составив $1,75 \pm 1,56$ пкг/мл. Различие между группами достоверно, $p < 0,001$. Через 6 месяцев отмечено снижение содержания ИЛ-10 в обеих подгруппах, различия между группами на этом этапе не были достоверны.

Исходный уровень ИЛ-10 был практически идентичным в группах больных получавших раннюю тера-

Таблица 1

Динамика содержания ИЛ-10 различных формах ОКС

Периоды исследования ИЛ-10	ОКС БПСТ		ОКС ПСТ		Р
	N	M $\pm$ S.D. пкг/мл	N	M $\pm$ S.D. пкг/мл	
При поступлении	88	$1,05 \pm 0,91$	68	$1,69 \pm 1,62$	$< 0,001$
Через 14 суток	86	$1,17 \pm 0,74$	65	$1,84 \pm 1,68$	$< 0,001$
Через 6 месяцев	84	$0,81 \pm 0,57$	61	$0,91 \pm 0,92$	$< 0,01$

Таблица 2

Динамика содержания ИЛ-10 у больных с осложненным и неосложненным течением заболевания

Периоды исследования ИЛ-10	Неосложненное течение		Осложненное течение		Р
	N	M $\pm$ S.D. пкг/мл	N	M $\pm$ S.D. пкг/мл	
При поступлении	99	$1,19 \pm 1,19$	59	$1,56 \pm 1,45$	$< 0,08$
Через 14 суток	98	$1,29 \pm 1,05$	55	$1,75 \pm 1,56$	$< 0,05$
Через 6 месяцев	95	$0,89 \pm 0,83$	51	$0,8 \pm 0,58$	$> 0,05$

При анализе содержания и динамики ИЛ-10 у больных с различными формами острого коронарного синдрома выявлены существенные различия в уровне ИЛ-10 у больных с крупноочаговым поражением миокарда, имевшим исходно форму ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ и у больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, включавших больных с ОИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией.

Исходные значения были значительно выше у больных с ОКС ПСТ, составив в среднем соответственно $1,69 \pm 1,62$ и $1,05 \pm 0,91$ пкг/мл, $p < 0,001$ (табл. 1). Через 14 суток отмечено умеренное повышение средних значений содержания ИЛ-10 в плазме крови как у больных с ОКС БПСТ, так и у больных с ОКС ПСТ

пию статинами и стандартную терапию, составив соответственно $1,34 \pm 1,28$ и $1,33 \pm 1,34$ пкг/мл, $p > 0,05$ (табл. 3).

Через 14 суток отмечено умеренное увеличение средних значений ИЛ-10 в обеих группах, составив соответственно $1,44 \pm 1,24$ пкг/мл и $1,48 \pm 1,32$ пкг/мл, различие между группами к 14 суткам не было статистически достоверно. Через 6 месяцев отмечено снижение содержания ИЛ-10 в обеих группах, составив в среднем соответственно $1,14 \pm 0,86$ пкг/мл в группе, получавших статины и $0,56 \pm 1,59$ пкг/мл в группе больных, получавших стандартную терапию, различие между группами на этом этапе исследования было достоверно, $P < 0,001$.

Таблица 3

Динамика содержания ИЛ-10 в группах больных, получавших и не получавших терапию статинами

Периоды исследования ИЛ-10	Основная группа		Контрольная группа		Р
	N	M±S.D. пкг/мл	N	M±S.D. пкг/мл	
При поступлении	78	1,34±1,28	78	1,33±1,34	>0,05
Через 14 суток	76	1,44±1,24	75	1,48±1,32	>0,05
Через 6 месяцев	73	1,14±0,86	72	0,59±0,46	<0,001

При сопоставлении динамики содержания ИЛ-10 на фоне различных режимов терапии статинами- сим-
вастатином в дозе 40 мг/сут и аторвастатином в дозе 80 мг/сут статистически достоверного отличия между подгруппами не выявлено. Исходные значения в подгруппах больных, получавших симвастатин и аторвастатин не отличались достоверно (табл. 4). Через 2 недели отмечено умеренное увеличение средних значений ИЛ-10 в обеих подгруппах, несколько более значительно выраженное в подгруппе больных, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут, средние значения на этом этапе исследования составили соответственно 1,38±1,33 пкг/мл в группе симвастатина и 1,58±1,03 пкг/мл в группе аторвастатина, но различия между группами не достигали степени статистической достоверности. Через 6 месяцев произошло снижение средних значений ИЛ-10 в обеих подгруппах, различия между ними на этом этапе также не были статистически достоверны.

цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) подавляя активность воспалительного ответа [6–9]. Предполагается, что этот механизм реализуется через ингибирование ядерного фактора транскрипции NF- κ B [9, 10].

Антиатерогенные свойства ИЛ-10 выявлены в ряде экспериментальных исследований. Дефицитные по гену ИЛ-10 животные демонстрировали более быстрое и обширное сосудистое поражение при экспериментальном моделировании атеросклероза, дефект гена ИЛ-10 увеличивал уровень ЛПНП, частоту тромбоза и процент нестабильных атеросклеротических бляшек. Напротив, стимуляция экспрессии генов ИЛ-10 замедляла развитие сосудистых поражений [9, 11–13].

При экспериментальном инфаркте ИЛ-10 экспрессировался в миокарде с 5-го часа после реперфузии, достигая максимальных значений к 5 суткам от развития ИМ [14, 15]. Исследования последних лет показали, что ИЛ-10 играет активную роль в регуляции постинфарктного ремоделирования миокарда, в том числе по-

Таблица 4

Динамика содержания ИЛ-10 у больных, получавших симвастатин и аторвастатин

Периоды исследования ИЛ-10	Симвастатин		Аторвастатин		Р
	N	M±S.D. пкг/мл	N	M±S.D. пкг/мл	
Исходно	52	1,31±1,41	26	1,39±0,99	>0,05
Через 14 суток	52	1,38±1,33	25	1,58±1,03	>0,05
Через 6 месяцев	50	1,13±0,97	23	1,14±0,6	>0,05

Обсуждение. Нами отмечено умеренное повышение содержания ИЛ-10 при поступлении больных в стационар с последующим увеличением среднего содержания ИЛ-10 во всех наблюдаемых группах к 14 суткам заболевания. Отмечены более высокие средние уровни ИЛ-10 при осложненном течении заболевания по сравнению с неосложненным вариантом и при ОКС ПСТ по сравнению с ОКС БПСТ, т.е. у больных с обширным некротическим поражением миокарда по сравнению с больными нестабильной стенокардией и ОИМ без подъема ST на ЭКГ.

Данная динамика ИЛ-10 может быть объяснена физиологической ролью данного цитокина. ИЛ-10 известен как плеотропный цитокин, один из основных регуляторов активности воспалительного процесса с преимущественно противовоспалительными и антиатерогенными свойствами. Основными источниками продукции ИЛ-10 являются Th-2 лимфоциты и активированные эндотоксином моноциты. ИЛ-10 действует на ряд клеток, основной мишенью данного цитокина являются макрофаги и моноциты. Он ингибирует продукцию этими клетками ряда провоспалительных

средством влияния на активность металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов [8, 15, 16]. Дефицит гена ИЛ-10 при экспериментальном инфаркте миокарда приводил к более выраженной воспалительной реакции, сопровождавшейся более значительной лейкоцитарной инфильтрацией миокарда, более высоким уровнем экспрессии TNF- α и межклеточных молекул адгезии ICAM-1. Показано, что ИЛ-10 подавляет активность тканевого фактора, основного триггера тромбоза при ОКС, замедляет апоптоз макрофагов и моноцитов [14, 15, 17]. При анализе опубликованных к настоящему времени данных о содержании, клиническом и прогностическом значении ИЛ-10 в плазме крови при ОКС необходимо отметить, что эти данные очень ограничены и противоречивы. В более ранних исследованиях сообщалось о благоприятном клиническом течении острого коронарного синдрома у больных с повышенным содержанием ИЛ-10 в плазме крови. Авторы предлагали считать повышение ИЛ-10 положительным прогностическим критерием в течении ИБС и сделали вывод о решающем значении баланса про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови для

прогноза ОКС. Однако последующие исследования поставили под сомнение полученные ранее результаты. В частности, недавно опубликованы результаты изучения широкого спектра цитокинов у 3489 больных ОКС, включенных в крупное многоцентровое исследование FRISK-II [20]. Это наиболее значительное по объему исследование по изучению роли ИЛ-10 при ОКС, выполненное к настоящему времени. Авторы не отметили связи между повышением содержания ИЛ-10 в плазме крови и последующим благоприятным течением заболевания. Напротив, повышение ИЛ-10 в данном исследовании сочеталось с плохим прогнозом и большим риском повторных сердечно-сосудистых событий и внезапной смерти. Повышение ИЛ-10 сочеталось также с повышенной активностью ряда провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка. При дополнительном регрессионном анализе с учетом других факторов риска (уровень ИЛ-6, СРБ) интерлейкин-10 не являлся статистически достоверным фактором прогноза. Авторы данного исследования подвергли сомнению высказанное ранее предположение о значимости баланса про- и противовоспалительных цитокинов для прогноза клинического течения ИБС.

Эти данные подтверждаются недавно опубликованными результатами другой исследовательской группы. Е. Profumo с соавторами опубликовали данные об активности Th-1 и Th-2 интерлейкинов у больных с различной степенью атеросклеротического поражения сонных артерий. Активность ИЛ-10 была выше у больных с наиболее выраженным поражением и резким стенозом сосудов, что сочеталось с повышенной активностью ряда провоспалительных цитокинов в этой группе больных [21].

Это согласуется с полученными нами данными. Мы не отметили положительной связи между содержанием ИЛ-10 в плазме крови и клиническим течением заболевания. Содержание ИЛ-10 повышалось к 14 суткам как у больных с неосложненным, так и осложненным течением острого коронарного синдрома, у последних отмечены более высокие средние значения данного цитокина. Статистический анализ с использованием логистической регрессии не выявил достоверной связи между динамикой ИЛ-10 и последующим клиническим течением заболевания.

Таким образом, выявленная нами активация ИЛ-10 в первые две недели острого коронарного синдрома может быть объяснена указанными выше плеотропными физиологическими свойствами данного цитокина. Увеличение продукции ИЛ-10 является частью иммунновоспалительного ответа, подавляющей избыточную секрецию ряда провоспалительных факторов и ограничивающей интенсивность воспаления в миокарде в раннем постинфарктном периоде. Через 6 месяцев наблюдения нами отмечено снижение значений ИЛ-10 у большинства больных к среднему уровню, близкому к значениям у здоровых лиц. Уровень ИЛ-10 при этом был достоверно выше у больных, получавших статины. Эти различия были достоверны через 6 месяцев от развития ОКС, что может свидетельствовать об отчетливом иммуномодулирующем эффекте

статинов на этом этапе исследования. Это может быть объяснено противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом препаратов этого класса, отмеченным в ряде исследований [22, 23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease// N Engl J Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 115–126.
2. Libby P., Ridker P.M., Hannon G.K. Inflammation in atherosclerosis // J Am Coll Cardiol. — 2009. — Vol. 54. — P. 2129–2138.
3. Armstrong E.J., Morrow D.A., Sabatine M.S. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Part I: Introduction and Cytokines// Circulation. — 2006. — Vol. 113. — p.72–75.
4. Libby P., Simon D.I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens// Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 1718–1720.
5. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ // ВНОК. — 2006. — стр. 6–32.
6. Fiorentino D.F., Zlotnik A., Mosmann T.R., et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. J Immunol 1991;147:3815–22.
7. Moore K.W., de Waal M.R., Coffman R.L., et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Ann Rev Immunol 2001;19:683–765.
8. Kleemann R., Zadelaar S., and Teake Kooistra. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice.// Cardiovasc Res. — 2008. — Vol. 79. — p. 360–376.
9. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. //Physiology Review. — 2006. — Vol. — 86. — p. 515–586.
10. Wang P., Wu P., Siegel MI, et al. Interleukin-10 inhibits nuclear factor B (NF B) activation in human monocytes: IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms.// J Biol Chem. — 1995. — V. 270. — P. 9558–9563.
11. Pinderski L.J., Fishbein M.P., Subbanagounder G, et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes// Circulation Res. — 2002. — Vol. 90. — P. 1064–1071.
12. Namiki M., Kawashima S., Yamashita T., et al. Intramuscular gene transfer of interleukin-10 cDNA reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice // Atherosclerosis. — 2004. — Vol. 172. — P. 21–29.
13. Liu Y., Li D., Chen J., Xie J., et al. Inhibition of atherogenesis in LDLR knockout mice by systemic delivery of adeno-associated virus type 2-h IL-10.// Atherosclerosis. 2006. — Vol. 188. — P. 19–27.
14. Nian M., Lee P., Khaper L. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling// Circulation Res. — 2004. — Vol. 94. — P. 1543–1553.

15. *Bonvini R., Hendiri T., and Camenzind E.* Inflammatory response post-myocardial infarction and reperfusion: a new therapeutic target? // *European Heart J.* — 2005. — Vol. 7. — P. 127–136.
16. *Tziakas D.N., Chalikias G.K., Hatzinikolaou H.I., et al.* Anti-inflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines // *Int J Cardiol.* — 2003. — Vol 92. — P. 169–75.
17. *Kamimura M., Viedt C., Dalpke A., Rosenfeld M., et al.* Interleukin-10 Suppresses Tissue Factor Expression in Lipopolysaccharide-Stimulated Macrophages via Inhibition of Egr-1 and a Serum Response Element/MEK-ERK1/2 Pathway// *Circulation Res.* — 2005. — Vol. 97. — P. 305–313.
18. *Smith D.A., Irving S.D., Sheldon J., et al.* Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina// *Circulation.* — 2001. — Vol.104. — P. 746–749.
19. *Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W., et al.* Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes// *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 2109–2114.
20. *Malarstig A., Eriksson P., Hamsten A., et al.* Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome// *Heart.* — 2008. — Vol. 94. — P. 724–729.
21. *Profumo E., Buttari B., Tosti M.E. et al.* Association of intracellular pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood with the clinical or ultrasound indications for carotid endarterectomy in patients with carotid atherosclerosis// *Clin Exp Immunol.* — 2008. — Vol. 152. — p. 120–126.
22. *Link A., Ayahdi T., Bohm M., et al.* Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome// *Europe Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2945–2955.
23. *Ray K.K, Cannon C.P.* The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent (Pleiotropic) Effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1425–1433.