

**ЗНАЧЕНИЕ ХЕМОКИНОВОГО ЗВЕНА В ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА***В.И.Мазуров, В.И.Шальнев*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

**THE ROLE OF CHEMOKINE LINK IN ACUTE CORONARY SYNDROME SETTING***V.I.Mazurov, V.I.Shalnev*

Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg

© В.И.Мазуров, В.И.Шальнев, 210 г.

В статье анализируются содержание и динамические изменения интерлейкина-8 в плазме периферической крови у больных острым коронарным синдромом в различные сроки заболевания. Выявлено значительное повышение содержания данного цитокина в остром периоде ОКС, наиболее отчетливо и продолжительно выраженное при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Через 6 месяцев отмечено значительное снижение уровня ИЛ-8 по отношению к острой фазе заболевания, достоверно более низкая средняя концентрация ИЛ-8 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-8 level in blood plasma in broad spectrum of patients with acute coronary syndrome. The study revealed the highest level of IL-8 in the first two weeks of ACS in patients with massive acute myocardial infarction and complicated course of disease. After 6 months follow-up period the plasma levels of IL-8 declined in all groups of patients, more significantly in group of patients receiving statin therapy.

**Key words:** acute coronary syndrome, atherothrombosis, inflammation.

Исследования последних лет позволили сформировать новую концепцию патогенеза атеросклеротического поражения сосудов и его финальной стадии — атеротромбоза как иммуновоспалительного процесса [1–3]. Важным компонентом этого процесса является цитокиновая система. Активация цитокинового каскада играет важную роль в формировании атеромы, дестабилизации атеросклеротической бляшки, атеротромбозе, постишемической регенерации и ремоделировании миокарда [1–4].

Роль цитокиновой системы в патогенезе острого коронарного синдрома интенсивно изучается в последние годы, однако значение большинства компонентов этого звена воспаления изучено недостаточно.

**Целью данного исследования** было изучение динамики содержания интерлейкина-8 в плазме крови в различные сроки острого коронарного синдрома, связи содержания ИЛ-8 с клиническим течением и клинической формой данного синдрома.

**Материалы 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, перене-

вшие в течение одного месяца перед госпитализацией или имевшие на момент госпитализации воспалительные заболевания, имевшие хронические паренхиматозные заболевания печени или выраженную гепатомегалию, больные с выраженной левожелудочковой недостаточностью в дебюте заболевания (III–IV классы по классификации Killip, то есть 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-8 определяли мультиплексным методом в первые 24 часа, на 14-е сутки и через 6 месяцев после развития ОКС на анализаторе «Bio-Plex» (США). Помимо ИЛ-8, определяли 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 с осложненным течением включено 59 больных, с неосложненным — 97. Также анализировалось содержание и динамика ИЛ-6 у больных с различными формами ОКС (ОКС ПСТ, ОКС БПСТ)

и динамика ИЛ-6 у больных, получавших терапию статинами (симвастатин в дозе 40 мг/сут или аторвастатин в дозе 80 мг/сут) с первого дня госпитализации и у больных, не получавших статины в стационаре, выделенных в соответствующие подгруппы.

болезнения выявлены различия в динамике и уровне ИЛ-8 (табл. 1).

Исходные средние значения ИЛ-8 были выше в подгруппе больных с осложненным течением, составив соответственно  $6,25 \pm 2,72$  и  $4,66 \pm 3,52$  пкг/мл, раз-

Таблица 1

**Динамика содержания ИЛ-8 у больных с осложненным и неосложненным течением заболевания**

Периоды исследования ИЛ-8	Неосложненное течение		Осложненное течение		P
	N	M $\pm$ SD пкг/мл	N	M $\pm$ SD пкг/мл	
При поступлении	97	4,66 $\pm$ 3,52	59	6,25 $\pm$ 2,72	<0,01
Через 14 суток	95	6,16 $\pm$ 3,48	55	8,42 $\pm$ 4,22	<0,001
Через 6 месяцев	94	2,71 $\pm$ 1,33	51	3,85 $\pm$ 1,42	<0,001

**Статистическая обработка:** Все количественные данные представлены как M $\pm$ SD. Для оценки нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова – Смирнова. При ненормальном распределении данных они подвергались лог–трансформации. При сопоставлении количественных данных использован t-критерий Стьюдента и модуль ANOVA для повторных измерений. Для сравнения категориальных данных использовался критерий  $\chi^2$ . 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 значительное повышение содержания ИЛ-8 в крови, среднее значение в целом по всем больным ОКС составило  $5,25 \pm 3,33$  пкг/мл, медиана составила 4,4 пкг/мл, верхний и нижний квартили соответственно 6,8 и 3,2 пкг/мл. Отмечена значительная вариабельность значений ИЛ-8 в крови больных с различными формами ОКС, индивидуальные значения варьировали от 0 до 29,3 пкг/мл. Через 14 суток отмечено достоверное увеличение среднего значения ИЛ-8 по отношению к исходным данным до  $7,00 \pm 3,92$  пкг/мл ( $P < 0,001$ ), медиана составила 6,8 пкг/мл, верхний и нижний квартили соответственно 8,6

личие достигало степени статистической достоверности,  $p < 0,001$ . Через две недели среднее значение ИЛ-8 увеличилось в группе больных с неосложненным течением до  $5,88 \pm 4,70$  пкг/мл, тогда как в группе больных с осложненным течением содержание ИЛ-8 повысилось более значительно, составив  $8,42 \pm 4,22$  пкг/мл. Различие между группами высоко достоверно,  $P < 0,001$ . Через 6 месяцев отмечено снижение содержания ИЛ-8 в обеих подгруппах, но уровень ИЛ-8 и на этом этапе был достоверно выше в подгруппе больных с осложненным течением, составив соответственно  $2,71 \pm 1,33$  и  $3,85 \pm 1,42$  пкг/мл,  $p < 0,001$ .

При анализе содержания и динамики ИЛ-8 у больных с различными формами острого коронарного синдрома также выявлены существенные различия в уровне ИЛ-8 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 II ST, составив в среднем соответственно  $6,39 \pm 4,22$  и  $4,37 \pm 2,07$  пкг/мл,  $P < 0,001$  (табл. 2). Через 14 суток отмечено умеренное повышение средних значений содержания ИЛ-8 в плазме крови, как у больных

Таблица 2

**Динамика содержания ИЛ-8 при различных формах ОКС**

Периоды исследования ИЛ-8	ОКС БПСТ		ОКС ПСТ		P
	N	M $\pm$ SD пкг/мл	N	M $\pm$ SD пкг/мл	
При поступлении	88	4,37 $\pm$ 2,07	68	6,39 $\pm$ 4,22	<0,001
Через 14 суток	87	5,64 $\pm$ 2,86	65	8,87 $\pm$ 4,39	<0,001
Через 6 месяцев	84	2,98 $\pm$ 1,46	61	3,35 $\pm$ 1,45	>0,05

и 4,4 пкг/мл, с разнонаправленной динамикой данного показателя у отдельных больных и последующим значительным снижением через 6 месяцев до  $3,13 \pm 1,47$  пкг/мл, также статистически достоверное ( $P < 0,001$ ), по отношению к исходным данным и результатам определения на 14-е сутки. На этом этапе исследования медиана для значений ИЛ-8 составила 3,2 пкг/мл, верхний и нижний квартили соответственно 4,1 и 2,1 пкг/мл.

При сравнении подгрупп, включивших больных с осложненным и неосложненным типом течения за-

с ОКС БПСТ, так и у больных с ОКС ПСТ. По отношению к исходным данным уровень ИЛ-8 несколько более значительно увеличился у больных с крупноочаговым поражением миокарда, имевших исходно ОКС ПСТ. Средние значения на этом этапе исследования составили в этих подгруппах соответственно  $5,64 \pm 2,86$  и  $8,87 \pm 4,39$  пкг/мл, различие между группами больных с различными формами ОКС на 14-е сутки было также достоверным,  $P < 0,001$ . Через 6 месяцев отмечено снижение содержания ИЛ-8 в указанных подгруппах

больных до  $2,98 \pm 1,46$  и  $3,35 \pm 1,45$  пкг/мл соответственно, значения были выше у больных с ОКС П ST, но различие между подгруппами на этом этапе не имело статистической достоверности.

Исходный уровень ИЛ-8 не различался достоверно в группах больных, получавших с первых суток госпитализации терапию статинами и не получавших данную терапию (табл. 3).

**Обсуждение.** Нами отмечено значительное увеличение содержания ИЛ-8 в первые сутки у большинства больных, включенных в исследование. В течение первых двух недель заболевания отмечена разнонаправленная динамика ИЛ-8 у отдельных больных с увеличением средних значений ИЛ-8 во всех обследованных группах к 14-м суткам заболевания. Увеличение содержания ИЛ-8 не было связано с клиничес-

Таблица 3

**Динамика содержания ИЛ-8 в группах больных, получавших и не получавших терапию статинами**

Периоды исследования ИЛ-8	Терапия статинами		Стандартная терапия		P
	N	M±SD пкг/мл	N	M±SD пкг/мл	
При поступлении	78	5,17±3,97	78	5,33±2,56	>0,05
Через 14 суток	77	6,72±4,53	76	7,28±3,22	>0,05
Через 6 месяцев	73	2,6±1,11	72	3,63±1,59	<0,001

Через 14 суток отмечено умеренное увеличение средних значений ИЛ-8 в обеих группах, несколько более значительно выраженное в подгруппе больных, не получавших статины в стационаре, составив соответственно  $6,72 \pm 4,53$  пкг/мл и  $7,28 \pm 3,22$  пкг/мл, но различие между группами к 14 суткам не было статистически достоверно,  $P > 0,05$ . Через 6 месяцев отмечено существенное снижение содержания ИЛ-8 в обеих группах, составив в среднем, соответственно,  $2,60 \pm 1,11$  пкг/мл и  $3,63 \pm 1,59$  пкг/мл, различие между группами больных получавших и не получавших терапию статинами на этом этапе исследования было достоверно,  $P < 0,001$ .

При сопоставлении динамики содержания ИЛ-8 на фоне различных режимов терапии статинами — симвастатином в дозе 40 мг/сут и аторвастатином в дозе 80 мг/сут — статистически достоверного различия между группами не выявлено (табл. 4). Исходные значе-

ним течением заболевания и отмечалось у больных как с осложненным, так и с неосложненным течением ОКС, хотя более высокие средние значения отмечены при осложненном течении. Увеличение ИЛ-8 в течение первых 14 суток ОКС отмечалось как у больных крупноочаговым инфарктом миокарда, так и у больных ОИМ без подъема сегмента ST и части больных с нестабильной стенокардией, хотя у последних было выражено в меньшей степени.

Полученные данные можно объяснить биологическими свойствами интерлейкина-8, известными из экспериментальных исследований. ИЛ-8 является провоспалительным и проатерогенным цитокином, продуцируемым рядом клеток, вовлеченных в атерогенез — клетками гладких мышц, эндотелия, моноцитами крови. ИЛ-8 является хемокином — хемоаттрактантом, стимулирующим миграцию моноцитов в субэндотелиальное пространство — один из ключевых моментов в раннем

Таблица 4

**Динамика содержания ИЛ-8 в подгруппах больных, получавших симвастатин и аторвастатин**

Периоды исследования ИЛ-8	Симвастатин		Аторвастатин		P
	N	M±SD пкг/мл	N	M±SD пкг/мл	
При поступлении	53	4,97±4,16	26	5,58±3,58	>0,05
Через 14 суток	52	6,94±4,8	25	6,25±3,95	>0,05
Через 6 месяцев	50	2,61±1,15	23	2,59±1,05	>0,05

ния в подгруппах больных, получавших симвастатин и аторвастатин не отличались достоверно,  $P > 0,05$ . Через 2 недели отмечено умеренное увеличение средних значений ИЛ-8 в обеих подгруппах, несколько менее выраженное в подгруппе больных, получавших аторвастатин в дозе 80 мг в сутки. Средние значения на этом этапе исследования составили соответственно  $6,94 \pm 4,80$  пкг/мл в подгруппе симвастатина и  $6,25 \pm 3,95$  пкг/мл в подгруппе аторвастатина, но различия между группами не достигали степени статистической достоверности. Через 6 месяцев произошло существенное снижение средних значений ИЛ-8 в обеих подгруппах, но различия между ними на этом этапе также не были статистически достоверны.

атерогенезе. Выделение ИЛ-8 и протеина-хемоаттрактанта моноцитов-1 (MCP-1) клетками эндотелия в ответ на ряд повреждающих стимулов является одним из ведущих факторов, определяющих миграцию моноцитов в субэндотелиальное пространство с последующей трансформацией моноцитов в макрофаги и «пенистые клетки» — основной этап в формировании первой стадии атеромы [1, 2, 6, 7]. Макрофаги в субэндотелиальном слое под действием окисленных форм ЛПНП также образуют ИЛ-8, усиливая этот процесс. ИЛ-8 активно экспрессируется макрофагами в атеросклеротической бляшке, приводя к ее дестабилизации [2, 6, 8].

На различных экспериментальных моделях показано, что развитие атеросклеротического поражения

может быть замедлено блокированием генной экспрессии ИЛ-8 и MCP-1 [8, 9].

Как установлено в ряде исследований, повышение содержания ИЛ-8 в первые часы и сутки ОКС при острой ишемии миокарда объясняется активным выделением ИЛ-8 клетками эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов и моноцитами/макрофагами [10–12]. Стимуляция экспрессии ИЛ-8 у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда может иметь иное происхождение, что объясняет увеличение среднего уровня ИЛ-8 к 14 суткам заболевания в этой подгруппе больных. Это может быть обусловлено активной ролью ИЛ-8 как одного из основных хемотаксических регуляторов иммунного воспаления в некротической зоне при остром инфаркте миокарда. Одним из ведущих компонентов этого воспаления является приток нейтрофилов и моноцитов в зону поражения. Инфильтрация миокарда нейтрофилами регулируется через сложную цепь взаимодействий, включающую селектины и интегрины. Нейтрофилы в зоне инфаркта миокарда оказывают мощное цитотоксическое действие, выделяя протеолитические ферменты, очищая зону некроза и соединяясь посредством межклеточных молекул адгезии (ICAM-1) с миоцитами. Основными стимуляторами данного процесса являются фактор C5a комплемента, ИЛ-8 и MCP-1 [13, 14].

Привлеченные в зону некроза моноциты трансформируются в макрофаги и тучные клетки, которые также продуцируют целый ряд цитокинов и ростовых факторов, необходимых для пролиферации фибробластов и ревазуляризации — основных компонентов ремоделирования, формирования рубца и регенерации миокарда после некроза [14, 15].

В последнее время установлена важная роль ИЛ-8 в процессе неоангиогенеза при инфаркте миокарда. Ангиогенез является решающим фактором в заживлении пораженного миокарда и зависит от сложного взаимодействия между внеклеточным матриксом, эндотелиальными клетками и ангиостимулирующими и ангиостатическими факторами. При инфаркте миокарда отмечается выделение мощных факторов ангиогенеза, в том числе ИЛ-8, с самых ранних стадий этого процесса. Показано, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и ИЛ-8 очень быстро индуцируются в ишемизированном миокарде [9, 13, 15].

Таким образом, исходное повышение уровня ИЛ-8 в нашем исследовании объясняется активным выделением ИЛ-8 и ряда других провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ) клетками эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов и моноцитами/макрофагами при острой ишемии. Активация ИЛ-8 у значительной части больных в последующие две недели от развития острого инфаркта миокарда преимущественно обусловлена его хемотаксической ролью как одного из ведущих факторов регуляции иммунновоспалительного ответа при ишемии и некрозе миокарда, стимулятора процессов регенерации и неоангиогенеза в пораженном миокарде. Увеличение содержания ИЛ-8 к 14 суткам ОКС у части больных с нестабильной стенокарди-

ей может объясняться продукцией ИЛ-8 активированными макрофагами в зоне нестабильной атеромы, повторными эпизодами ишемического и гемодинамического стресса. Через 6 месяцев отмечено значительное снижение содержания ИЛ-8 в плазме крови во всех изученных группах. Это объясняется естественным ходом заболевания, завершением процесса формирования рубца в миокарде и снижением активности воспалительного процесса в зоне поражения. Отмечено более низкое среднее значение ИЛ-8 в группе больных, получавших статины, по сравнению с группой не получавших статины в стационаре, без существенного различия между подгруппами аторвастатина и симвастатина. Это объясняется иммуномодулирующим эффектом статинов, отмеченным в нескольких исследованиях. В частности, T.Waeber с соавторами выявили снижение экспрессии ИЛ-8 у больных ОКС через 6 месяцев терапии статинами, не отметив достоверного различия между группами больных, получавших 80 мг аторвастатина и 20 мг симвастатина [16].

#### Выводы:

1) В первые 14 суток острого коронарного синдрома отмечено значительное повышение содержания ИЛ-8 в плазме крови с разнонаправленной динамикой у отдельных больных и увеличением средних значений ИЛ-8 к 14 суткам заболевания с последующим значительным снижением уровня ИЛ-8 к 6-му месяцу от развития ОКС.

2) Более высокие значения содержания ИЛ-8 в остром периоде заболевания отмечены у больных с обширным некротическим поражением миокарда и в группе больных с осложненным течением ОКС.

3) Раннее назначение статинов приводит к снижению уровня ИЛ-8 в плазме крови, статистически достоверное различие между группами отмечено на 6-м месяце терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease // *N Engl J Med.*— 1999.— Vol. 340.— P. 115–126.
2. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis // *J Am Coll Cardiology.*— 2009.— Vol. 54.— P. 2129–2138.
3. Armstrong E.J., Morrow D.A., and 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.— С. 6–32.
6. Gerszten R.E., Garcia-Zepeda E.A, Lim Y.C., [et al.] MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions // *Nature.* — 1999. — Vol. 398.— P. 718–723.

7. *Shin W.S., Szuba A., Rockson S.G.* The role of chemokines in human cardiovascular pathology: enhanced biological insights // *Atherosclerosis*.– 2002.– Vol. 160.– P. 91–102.
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. *Romuk E., Skrzep-Poloczek B., Wojciechowska C.* [et al] Selectin-P and IL-8 plasma levels in coronary heart disease patients. // *Eur J Clin Invest*.– 2002.– Vol. 32.– P. 657–661.
11. *Aukrust P., Berge R.K., Ueland T.* [et al.] Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenic role in acute coronary syndromes. // *J Am Coll Cardiol*.– 2001.– Vol. 37.– P. 485–491.
12. *Boekholdt M., Peters R.J., Hack E.C.* [et al.] IL-8 Plasma Concentrations and the Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women – The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.– 2004.– Vol. 24.– P. 1503–1508.
13. *Frangogiannis N.G., Smith C.W., Entman M.L.* The inflammatory response in myocardial infarction // *Cardiovasc Res*.– 2002.– Vol. 53.– P. 31–47.
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. *Waehre T., Damas J.K., Gullestad L.*, [et al.] Hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors down-regulate chemokines and chemokine receptors in patients with coronary artery disease. // *J Am Coll Cardiol*.– 2003.– Vol. 41.– P. 1460–1467.