

**В.И.Скворцова, Е.В.Константина, М.Х.Шурдумова,
Н.М.Ефремова, И.И.Еремин, В.Т.Тимофеев**

**ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ
ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Реферат. Изучена в динамике концентрация провоспалительных цитокинов у больных с острым ишемическим мозговым инсультом (у 50) и острым инфарктом миокарда (у 20). В первый день заболевания у больных обеих групп отмечался повышенный по сравнению с контролем уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1бета и ФНО-альфа в спинномозговой жидкости (у больных мозговым инсультом) и сыворотке крови (у больных инфарктом миокарда), тогда как концентрация цитокина ИЛ-8 не превышала минимального значения. Полученные результаты свидетельствуют о сходной роли провоспалительных цитокинов в регуляции иммуновоспалительных процессов у больных острой ишемией головного мозга и миокарда.

В.И.Скворцова, Е.В.Константина, М.Х.Шурдумова,
Н.М.Ефремова, И.И.Еремин, В.Т.Тимофеев

КӨ ЧЛЕ ИШЕМИЯ ИНСУЛЬТЫ • М МИОКАРД
ИНФАРКТЫ АВЫРУЛЫ КЕШЕЛ•РД• ЯЛҚЫНЫСЫНУ
АЛДЫННАН БУЛА ТОРГАН ЦИТОКИННАР

Мил•ренд• көчле ишемия инсульты булган 50 кешед•
h•м көчле миокард инфарктлы 20 авыруда ялқынсыну
алдыннан була торган цитокиннар концентрациясе усешт•
өйр•нелг•н. h•р ике теркемд•ге авыруларда да чирл•үне•
беренче көненд• арка мие сыйекчасында ялқынсыну алдыннан
була торган ИЛ-1 бета h•м ФНО-альфа цитокиннарыны• h•м
кан сүләнд• д•р•**се контрольд•ге бел•н чагыштырганда,
югарырак булган. Шул ук вакытта ИЛ-8 цитокинныы•
концентрациясе минималь курс•ткечт•н артмаган. Алынган
м•гълуматлар баш миене• көчле ишемиясе h•м миокард
бел•н чирл•үчел•рд• иммуннар ялқынсыну процессларыны•
ялқынсыну алдыннан була торган цитокиннарда бер үк төрле роль уйнаганлығын курс•т•.

V.I. Skvortsova, E.V. Konstantinova, M.Kh. Shurdumova,
N.M. Efremova, I.I. Eremin. V.T. Timofejev

**PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH
ACUTE ISCHEMIC INSULT AND MYOCARDIAL
INFARCTION**

Concentration of pro-inflammatory cytokines in patients with acute cerebral ischemic insult (50 patients) and acute myocardial infarction (20 patients) was studied. On the first day of the disease onset in patients of both groups there was noted a higher level (as compared to a control group) of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- β (interleukin 1 β and tumor necrosis factor- β) in cerebrospinal fluid (in ischemic insult patients) and in blood serum (in myocardial infarction patients), whereas concentration of cytokine IL-8 did not exceed a minimum value. The obtained data evidence to a similar role of pro-inflammatory cytokines in immuno-inflammatory process regulation in patients with acute ischemia of brain and myocardium.

Результаты проведенных в последние годы исследований показали, что воспалительные и иммунные реакции играют важную роль в этиологии и патогенезе острой коронарной и церебральной ишемии [1, 6, 12, 13, 15, 17, 23, 24, 27, 31]. В развитии ишемического повреждения участвуют цитокины, хемокины, молекулы межклеточной адгезии и др. [13, 15, 17]. Одними из наиболее значимых и к настоящему времени изученных звеньев, принимающих участие в регуляции иммунных и воспалительных реакций, являются цитокины [3, 4]. Данные генетических эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что полиморфизм генов, кодирующих экспрессию цитокинов — фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) и интерлейкина-1бета (ИЛ-1бета), ассоциирован с риском развития ишемического инсульта и инфаркта миокарда [7, 26, 28].

Результаты работ, посвященных патогенезу острой ишемии головного мозга и миокарда, демонстрируют повышенные значения провоспалительных цитокинов ИЛ-1бета, ФНО-альфа, ИЛ-8 при остром ишемическом инсульте и инфаркте миокарда в экспериментальных и клинических исследованиях [6, 12, 23, 24, 27, 31]. Увеличенный синтез провоспалительных цитокинов в остром периоде этих заболеваний, как правило, ассоциировался с неблагоприятным клиническим течением и прогнозом [11, 16, 30].

Известно, что ФНО-альфа способен влиять на секрецию ИЛ-1 и ИЛ-6, т.е. «запускать» каскад синтеза провоспалительных цитокинов, а также вызывать экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, активировать лейкоциты, участвовать в регуляции апоптоза [3, 4]. ИЛ-1 бета можно назвать основным медиатором воспаления, его выработку стимулируют ФНО-альфа, сам ИЛ-1бета, а также контакт с CD4+ Т-лимфоцитами. ИЛ-1 бета способствует пролиферации Т-клеток, выработке факторов роста и пролиферации клеток. Основным свойством ИЛ-8 является регуляция хемотаксиса, хотя у него

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

описаны и другие свойства, например прокоагулянтные. При развитии очага ишемического некроза ИЛ-8 рекрутирует клетки общевоспалительного назначения в очаг ишемического повреждения, опосредуя некробиотические изменения [3, 4].

Проводились многочисленные работы по изучению клинической значимости провоспалительных цитокинов ИЛ-1бета, ФНО-альфа, ИЛ-8 отдельно в группах больных с острым ишемическим инсультом и острым инфарктом миокарда [6, 11, 12, 16, 23, 24, 27, 30, 31], однако до настоящего времени не имеется результатов прямого сопоставления динамики их концентраций у больных этих двух групп. Такое непосредственное сравнение представляется обоснованным и интересным, так как, несмотря на наличие важных отличительных морфологических и функциональных признаков ткани головного мозга и миокарда (генотипическая дифференцировка, паренхимальные клетки, наличие гематоэнцефалического барьера), наблюдается очевидная тенденция к односторонности изменений цитокинового статуса при изучении патогенеза острой церебральной и коронарной ишемии [15]. Полученные ранее данные свидетельствуют о возможной идентичности участия иммунных и воспалительных механизмов в процессе острой ишемии в различных сосудистых бассейнах [13, 15, 17].

Цель данной работы — сравнительное изучение динамики концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-1бета, ФНО-альфа и ИЛ-8 у больных с острым ишемическим инсультом и инфарктом миокарда.

Были обследованы две группы больных (см. табл.). В 1-ю группу вошли 50 больных (28 мужчин и 22 женщины; средний возраст — $64 \pm 1,8$ года) с острым ишемическим инсультом в системе внутренней сонной артерии (в 26 случаях — левой, в 24 — правой). Применялись международные критерии постановки диагноза острого ишемического инсульта [2, 5, 19]: всем пациентам проводили стандартное клинико-лабораторное исследование. Для объективизации тяжести состояния больных и выраженности неврологического дефицита, а также с целью стандартизации обработки клинического материала была использована клиническая шкала Оргогоzo [22]. В момент поступления состояние 29 больных было среднетяжелым (суммарный клинический балл — $52,1 \pm 2,7$), у 21 — тяжелым ($35,6 \pm 3,5$ балла). Для подтверждения ишемического характера инсульта использовали клинические критерии и данные магнитно-резонансной томографии.

Таблица
Характеристика обследованных больных

	Больные с ишемическим инсультом	Больные с Q-образующим инфарктом миокарда
Всего больных	50	20
Мужчин/Женщин	28/22	13/7
Средний возраст	$64 \pm 1,8$	$65,7 \pm 14,1$
Артериальная гипертония	44	15
Предшествующая стенокардия	—	10
Средний балл по Оргогоzo 1-е сутки	$52,1 \pm 2,7$	—
Локализация инфаркта миокарда: передний/нижний	—	11/9
Локализация инсульта: Правое/левое	24/26	—

С момента поступления в клинику больные получали комплексную максимально унифицированную терапию, направленную на коррекцию нарушений дыхания и сердечно-сосудистой системы, кислотно-основного и водно-электролитного баланса (по показаниям), борьбу с отеком мозга (по показаниям), улучшение перфузии ткани мозга с применением гемодилюции, антиагрегантов, ангиопротекторов с проведением при необходимости антикоагулянтной терапии (под контролем лабораторных данных). Тромболитическая терапия не проводилась.

В качестве нормативных (для 1-й группы больных) использовали пробы цереброспинальной жидкости 20 плановых ортопедических больных, у которых не было неврологических нарушений и воспалительных проявлений.

Во 2-ю группу вошли 20 больных (13 мужчин и 7 женщин; средний возраст — $65,7 \pm 14,1$ года) с острым Q-образующим инфарктом миокарда. Применились международные критерии постановки диагноза Q-образующего инфаркта миокарда [23, 24]: ангинозный приступ длительностью более 30 минут, не купирующийся приемом нитроглицерина и сопровождающийся устойчивым подъемом сегмента ST на ЭКГ на 1 мм и более или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса и определяемым в крови диагностическим уровнем кардиоспецифических ферментов. При поступлении в кардиореанимационное отделение всем больным 2-й группы проводились обезболивание, физикальное обследование, взятие крови, запись ЭКГ, эхокардиографическое исследование и подключение к монитору для визуальной оценки ритма и частоты сердечных сокращений, а также АД. Все больные получали стандартную терапию острого коронарного синдрома с подъемом

сегмента ST на ЭКГ, включая тромболитическую терапию (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний), антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, назначение бета-блокаторов, нитратов, наркотических анальгетиков, ингибиторов АПФ и реже симптоматическую терапию.

Контролем для больных 2-й группы стали пробы сыворотки крови 15 здоровых добровольцев.

Для объективизации участия интерлейкинов в патогенезе острой ишемии головного мозга и миокарда у больных 1-й группы содержание провоспалительных цитокинов определяли в цереброспинальной жидкости, а во 2-й — в крови в 1 и 3-й дни заболевания методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя тест системы и реагенты «Biosours» (Бельгия) и «Sigma» (США). Изучали уровни ИЛ-1бета, ФНО-альфа и ИЛ-8. Концентрацию конкретного цитокина в образце устанавливали по калибровочной кривой соотношения оптической плотности раствора в лунке и известной концентрации данного цитокина умножая на соответствующее разведение данного образца.

В исследование не вошли пациенты с такими сопутствующими заболеваниями (кроме сердечно-сосудистых), как аутоиммунные, инфекционные, и др. Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ Biostat и Statistica. Статистическая обработка материала включала применение параметрических и непараметрических методов.

Проведено сравнительное изучение динамики концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-1бета, ФНО-альфа и ИЛ-8 у больных с острым ишемическим инсультом и инфарктом миокарда. В первый день заболевания у всех отмечался достоверно повышенный по сравнению с контролем уровень ИЛ-1бета. У больных с острым ишемическим инсультом его уровень в цереброспинальной жидкости составлял $4,4 \pm 0,92$ пг/мл, в контрольной — $0,7 \pm 0,01$ ($p < 0,001$). В группе больных с острым инфарктом миокарда концентрация циркулирующего ИЛ-1бета в 1-й день заболевания оказалась выше, чем в группе сравнения (соответственно $3,63 \pm 2,5$ и $0,5 \pm 0,15$ пг/мл; $p < 0,01$).

В группе больных с ишемическим инсультом наблюдалась тесная корреляция между содержанием ИЛ-1бета в цереброспинальной жидкости и динамикой объема инфарктных изменений по данным МРТ головного мозга ($r = 0,59$), а у больных с инфарктом миокарда — между параметром фракции выброса левого желудочка по данным ЭХОКГ и концентрацией

сывороточного ИЛ-1 бета. Так, у больных с фракцией выброса левого желудочка менее 45% ($n=8$) определялась тенденция ($r=0,37$) к более высокому содержанию ИЛ-1 бета по сравнению с таковым у больных с сохраненной сократительной способностью миокарда ($n=12$). Подобная взаимосвязь содержания ИЛ-1 бета крови и сократительной функции миокарда была прослежена T. Gulick et al. [14] и M.K. Chung et al. [8], что преимущественно объяснялось способностью ИЛ-1 бета ослаблять действие катехоламинов на кардиомиоциты. Были описаны и другие механизмы влияния данного интерлейкина на миокард [10, 21]. Фракция выброса левого желудочка является одним из интегральных критериев сократительной способности левого желудочка и может отражать объем ишемического повреждения при инфаркте миокарда. Таким образом, в развитии как острой ишемии головного мозга, так и миокарда наблюдалась параллель между уровнем ИЛ-1 бета и объемом очага повреждения.

Известно, что ИЛ-1 бета является основным медиатором воспалительных реакций, в том числе при повреждении тканей, и пусковым фактором роста и пролиферации клеток. Он также служит ко-фактором активации В-клеток [3, 4, 9]. Таким образом, можно назвать ИЛ-1 бета полипotentным по действию (как и источнику синтеза) интерлейкином. Результаты нашего исследования показали, что уровень активации ИЛ-1 бета в 1-й день острой ишемии головного мозга и миокарда сопоставим, динамика синтеза идентична и прямо коррелирует с объемом очага поражения. Это может свидетельствовать об односторонности инициации иммуно-воспалительных процессов в патогенезе острой церебральной и коронарной ишемии.

В 1-й день заболевания у больных обеих групп отмечался достоверно повышенный по сравнению с контролем уровень другого изучаемого нами интерлейкина — ФНО-альфа. У больных с острым ишемическим инсультом его уровень в цереброспинальной жидкости составлял $22,8 \pm 4,7$ пг/мл, тогда как в контроле — $11 \pm 0,9$ пг/мл ($p < 0,05$). Повышенной ($26,0 \pm 2,5$ пг/мл) оказалась и концентрация сывороточного ФНО-альфа у больных с острым инфарктом миокарда (в контроле — $7,7 \pm 1,6$ пг/мл; $p < 0,01$). Известно, что наряду с ИЛ-1бета, ФНО-альфа играет важнейшую роль в инициации воспалительных, в том числе развивающихся после ишемического повреждения, процессов, влияя на синтез других цитокинов и иных медиаторов воспаления [3, 4]. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о возможной идентичности роли ФНО-альфа в

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

процессах острой ишемии головного мозга и миокарда.

Еще один изучаемый цитокин ИЛ-8 определялся в острой стадии инфаркта и инсульта в цереброспинальной жидкости и сыворотке. В 1-й день заболевания достоверных различий между уровнем ИЛ-8 в цереброспинальной жидкости у больных с ишемическим инсультом и в контрольной группе не наблюдалось. Аналогично в группе больных с инфарктом миокарда определялись крайне низкие концентрации ИЛ-8, причем в 70% случаев ($n=14$) они не превышали минимально определяемое (возможностями метода) значение.

Интерес к изучению ИЛ-8 у больных с острой ишемией был обусловлен свойствами данного цитокина стимулировать направленную миграцию нейтрофилов и активировать пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток [3, 4]. Кроме того, хемотоксический цитокин ИЛ-8 способен индуцировать адгезивные молекулы, осуществляющие взаимодействие лейкоцитов и эндотелия. При развитии очага ишемического некроза ИЛ-8 рекрутирует клетки общевоспалительного назначения в очаг ишемического повреждения, опосредуя некробиотические изменения тканей [18, 20]. Наблюдаемый в исследовании низкий уровень ИЛ-8 при острой ишемии может свидетельствовать об отсроченном его действии при изучаемой патологии.

Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о сходной роли провоспалительных цитокинов в регуляции иммуновоспалительных процессов при острой ишемии в различных сосудистых бассейнах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М., 2001.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чекиева Н.С. и др. Лечение острого мозгового инсульта (диагностические и терапевтические алгоритмы). — М: Всероссийское общество неврологов, 1997.
3. Ковалчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов. — М., 2000.
4. Ярилин А.А. // Иммунология. — 1997. — Т. 5. С. 7—14.
5. Adams H.P.Jr., Adams H.P., Brott T. et al. // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 1056—1083.
6. Beamer N.B., Coull B.M., Clark W.M. et al. // Ann. Neurol. — 1995. Vol. 37. — 800—804.
7. Bennet A.M., van Maarseveen M.C., Hallqvist J. et al. Association of TNF-alpha serum levels and TNF-alpha promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction. Atherosclerosis. 2005. Oct. 20.
8. Chung M.K., Gulick T., Rotondo R.E. et al. // Circ Res. — 1990. — Vol. 67. — P. 753—763.
9. Dinarello C.A., Wolff S.M. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 106—113.
10. Evans H., Lewis M.J., Shah A. // Cardiovasc. Res. — 1993. — Vol. 27. — P. 1486—1490.
11. Fassbender K., Rossol S., Kammer T. et al. // J. Neurol. Sci. — 1994. — Vol. 22. — P. 135—139.
12. Francis J., Zhang Z.-H., Weiss R.M. et al. // AJP-Heart Circ Physiol. — 2004. — Vol. 287. — P. H791—H797.
13. Frangogiannis N.G. et al. // Cardiovasc. Res. — 2002. — Vol. 53. — P. 31—47.
14. Gulick T., Chung M.K., Pieper S.J., et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — Vol. 86. — P. 6753—6757.
15. Hallenbeck J.M., Hansson G.K., Becker K.J. // Immunology. — 2005. — Vol. 26. — №10. — P. 550—556.
16. Hillis G.S., Terregino C.A., Taggart P. et al. // Ann. Emerg. Med. — 2003. — Vol. 42. — P. 337—342.
17. Iadecola C., Alexander M. // Curr. Opin. Neurol. — 2001. — Vol. 14. — P. 89—94.
18. Kanda T., Hirao Y., Osshima S. // J. Cardiol. — 1996. — Vol. 77. — P. 304—307.
19. Kidwell C.S., Warach S. // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 2995—2998.
20. Kossmann T., Stahel P.F., Lenzlinger P.M. et al. // J. Cereb. Blood. Flow Metab. — 1997. — Vol. 17 (3). — P. 280—289.
21. McTiernan C.F., Lemster B.H., Frye C. et al. // Circ. Res. — 1997. — Vol. 81. — P. 493—503.
22. Orgogozo J.M., Dartigues J.F. Acute brain ischemia. Medical and surgical therapy. N. Battistini et al. (eds.) — New York, 1986.
23. Perini F., Morra M., Alecci M. et al. // Neurol Sci. — 2001. — Vol. 22. — P. 289—296.
24. Pudil R., Pidman V., Kreisek J. et al. // Clin. Chim. Acta. — 1999. — Vol. 280. — P. 127—134.
25. Ryan T.J., Antman E.M., Brooks N.H. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction).
26. Skoog T. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1999. — Vol. 8. — P. 1443—1449.
27. Tziakas D.N., Chalikias G.K., Hatzinikalaou H.I. et al. // Int. J. Card. — 2003. — Vol. 92 (2-3). — 169—175.
28. Um J.Y. et al. // Brain Res. Mol. Brain Res. — 2003. — Vol. 115. — P. 50—54.
29. Van de Werf, Ardzivino D., Betriu A. et al. // Eur. Heart. J. — 2003. — Vol. 24. — P. 28—66.
30. Vila N., Castillo J., Dávalos A. et al. // Stroke. — 2001. — Vol. 31. — P. 2325—2329.
31. Zaremba J., Losy J. // Neurol Neurochir Pol. — 2004. — Vol. 38 (Suppl 1). — S. 57—62.

Поступила 09.03.07.

