

ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ НА ТЕЧЕНИЕ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Насырова З.А.¹, Абдуллаев К.З.²

¹Насырова Зарина Акбаровна – докторант,
кафедра внутренних болезней № 2;

²Абдуллаев Кахрамон Зойир Угли – студент,
лечебный факультет,

Самаркандский государственный медицинский институт,
г. Самарканд, Республика Узбекистан

Аннотация: ишемическая болезнь сердца является одним из основных распространенных заболеваний, одной из основных причин смертности, а также временной или стойкой утраты трудоспособности населения в развитых странах мира. В связи с этим проблема ИБС занимает одно из основных мест среди важнейших медицинских проблем XXI века.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, цитокиновый баланс, синдром системной воспалительной реакции, тромболитическая терапия.

В основе большинства болезней человека лежит воспаление. Роль воспаления в патогенезе атеросклероза доказана многими исследователями [1, 2, 7, 10, 14].

Известно, что цитокины оказывают разнонаправленные влияния на течение атеросклеротического процесса в коронарных артериях. В том числе, провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 рассматриваются как атерогенные цитокины, а противовоспалительные цитокины – ИЛ-4 и ИЛ-10 – как антиатерогенные. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) воспалительные реакции носят системный характер и сопровождаются повышением в крови уровня маркеров воспаления, также развитием синдрома системной воспалительной реакции, что способствует прогрессированию заболевания.

Цитокиновый дисбаланс – основа прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с вовлечением в патогенез все новых и новых составляющих, включая нейрогуморальную систему организма человека [13].

Синдром системной воспалительной реакции – это типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся на организменном уровне и характеризующийся тотальной воспалительной активностью эндотелиоцитов, плазменных факторов, клеток крови и соединительной ткани, а также микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях с развитием полиорганной недостаточности [4, 9, 5]. Системная воспалительная активность, согласно современным представлениям, является важным звеном патогенеза ССЗ [19, 21].

При синдроме системной воспалительной реакции происходит усиленная секреция провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления. Практически все ядродержащие клетки и тромбоциты могут секретировать цитокины, но в наибольшей степени это клетки, непосредственно участвующие в реализации воспалительной реакции и иммунного ответа (Т-лимфоциты и моноциты) [4, 9, 5].

Итак, ИЛ-1 β является плеiotропным провоспалительным цитокином, который играет основную роль в развитии многих острых и хронических иммуновоспалительных заболеваний человека. Особое внимание требует то, что ИЛ-1 β способствует синтезу других провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6 и низкомолекулярных медиаторов воспаления – NO и простагландинов, хемокинов, привлекающих нейтрофилы в зону воспаления; вызывает экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиоцитах; способствует высвобождению нейтрофилов из костного мозга. Снижение уровня ИЛ-1 восстанавливает эндотелиальную стенку, снижает воспалительный ответ сосудистой стенки и подавляет сосудистый оксидативный стресс [1, 2]. ИЛ-1 может вызвать дестабилизацию атеросклеротической бляшки за счет увеличения прокоагулянтной активности эндотелия и нарушению метаболизма липидов [18].

М. Фуштей и его же соавторами выявлена связь между проведением тромболитической терапии и уровнями ИЛ-1 β . По данным в 1-е сутки отмечалось значительное повышение провоспалительных цитокинов как в группе пациентов с тромболитической терапией (ТЛТ), так и в группе пациентов которым реперфузия не проводилась по сравнению с контролем. На 7-е сутки уровень ИЛ-1 β достоверно больше снизился в группе тромболитизиса (в 1,5 раза против 0,9 раза). На 21-е сутки сохранялась повышенный уровень ИЛ-1 β : в 1-й группе превышали контроль в 3,1 раза, во 2-й — в 4,2 раза. Проведение ТЛТ в сроки до 1,5 часов от начала болевого приступа сопровождается достоверно более низкими значениями ИЛ-1 β в первые две недели острого ИМ по сравнению с пациентами с проведенной ТЛТ в более поздние сроки. Имеются результаты исследований, что с первых суток заболевания отмечено увеличение при мелкоочаговом ИМ содержания ИЛ-1 β , а при крупноочаговом ИМ — ИЛ-6, с дальнейшей нормализацией их уровней в динамике [15, 16].

Кухарчук В.В. и его соавторы представили результаты исследований уровней цитокинов в динамике у лиц с ОКС и стабильной стенокардией. Уровень ИЛ-1 определяли у всех больных в 1-й день, через 72 ч и на 21-й день пребывания в стационаре. Концентрация ИЛ-1 α была достоверно выше во всех трех точках измерения у больных с ОКС, в этой же группе к 21-му дню наблюдалась значительная тенденция к снижению уровня ИЛ-1 α . У больных со СС существенной динамики уровня ИЛ-1 α не зарегистрировано. Уровень ИЛ-1 β в сравниваемых группах достоверно не различался, однако у больных с ОКС отмечено его значимое снижение на 3-й день, с последующим повышением к 21-му дню наблюдения [9].

ФНО- α является главным патогенетическим звеном развития ОКС, так как его уровень секреции превышает секреции других цитокинов. Взаимодействие ФНО- α со специфическими рецепторами приводит к активации факторов транскрипции, которые являются регуляторами генов широкого спектра провоспалительных медиаторов: интерлейкинов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, а также гормонов. ФНО- α продуцируется ишемизированными клетками сердца во время острого инфаркта миокарда, увеличивает синтез других цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и молекул адгезии, таких как ICAM-1 [25].

У больных ИБС уровни ФНО- α в крови выше, чем у здоровых лиц, что свидетельствует о наличии связи активности воспаления при атеросклерозе с клиническими проявлениями ИБС [22]. Установлено, что у больных ИБС отмечается повышение уровня ФНО- α , сопряженное с функциональным классом стенокардии [1, 2].

Повышение уровня ФНО- α в плазме у больных с ОКС отмечено рядом исследователей. Выявлено повышение ФНО- α в плазме крови больных нестабильной стенокардией статистически достоверно было выше, чем у здоровых добровольцев. Содержание ФНО- α при НС I и II-III классов было значимо увеличено по сравнению с контролем (в 2,5 и 4 раза) и стабильной стенокардией (в 1,5 и 2,5 раза) [1, 2]. Максимальные величины ФНО- α выявлены при остром ИМ, его значения были на много выше, чем у здоровых лиц, больных стабильной стенокардией и с НС как I, так и II-III классов. Пациенты с осложненным течением ОКС имели более высокие показатели ФНО- α , чем со стабильной стенокардией. Более высокие значения ФНО- α к 15 суткам свидетельствуют о наличии и прогрессировании воспалительного процесса, что сопряжено с повышенным риском рецидива ОКС и его неблагоприятным исходом.

По данным Гаврилюк Е.В. и соавторов у больных с острым ИМ на второй день после поступления выявлено повышение в плазме крови ФНО- α . При этом концентрации ФНО- α на 7-е сутки были достоверно выше значений на 2-е сутки. А к 21-м суткам выявлено снижение уровня исследуемого цитокина [1, 2]. Динамическое исследование уровней ФНО- α у пациентов с ИМпСТ при поступлении, через 12 часов, через 24 часа и на 5-е сутки установило наиболее высокие концентрации ФНО- α при поступлении с последующим постепенным снижением уровня исследуемых показателей [20]. Продемонстрирован более низкий уровень ФНО- α у больных после ТЛТ по сравнению с нежизнеспособным миокардом. При успешной реперфузии на фоне ТЛТ отмечено снижение содержания ФНО- α [2].

Напротив, противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10) угнетают секрецию провоспалительных цитокинов, подавляют активность МФ, уменьшают экспрессию молекул клеточной адгезии и снижают цитотоксичность. Противовоспалительный цитокин ИЛ-4 продуцируется активированными Т-хелперами 2 типа, базофилами, тучными клетками, эозинофилами. Он является стимулятором гуморального звена иммунитета и развития аллергии, играет роль одного из основных негативных регуляторов развития реакций клеточного иммунитета, осуществляя это путем прямого подавления иммунологических реакций, вызываемых цитокинами Т-хелперов 1 типа (интерферон- γ (ИФ- γ), ИЛ-2, ФНО- β) [6].

Интерлейкин - ИЛ-4, принимает участие в ограничении активности воспалительного ответа, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов и регулируя, таким образом, степень повреждения тканей. Согласно современным данным, у пациентов с ИБС отмечен высокий уровень ИЛ-4 в группе пациентов со стенокардией, в сравнении с условно здоровыми лицами. Наибольшее содержание данного цитокина наблюдалось у пациентов со СН II-III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза в сравнении с группой пациентов со СН II-III ФК без него. Повышение уровня ИЛ-4 у пациентов с ИБС, по-видимому, является компенсаторным ответом на активацию продукции провоспалительных цитокинов и выступает в качестве фактора, стабилизирующего течение заболевания [7].

ИЛ-10 является ингибитором воспаления и цитокинового каскада. Он подавляет активность Т-хелперов 1 типа и синтез ИФ- γ [11, 3], снижает секрецию активированными моноцитами провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α). ИЛ-10 осуществляет кардиопротективную функцию путем ингибирования взаимодействия нейтрофилов с эндотелием.

ИЛ-10 основной противовоспалительный цитокин и один из наиболее чувствительных маркеров воспаления при ССЗ, этот цитокин снижает секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α), ограничивает чрезмерный иммунный ответ. ИЛ-10 способен тормозить повреждение и

тромбоз атеросклеротической бляшки благодаря тому, что угнетает активность макрофагов, которые являются основными триггерами гиперкоагуляции. Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-10 тормозят экспрессию тканевого фактора, обеспечивая гипокоагуляцию и усиление секреции активатора плазминогена, способствующего превращению его в плазмин – главный компонент плазменной фибринолитической системы. Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с ИБС достоверно выше в сравнении с условно здоровыми лицами. Наиболее высокое содержание ИЛ-10 определено у пациентов со СН II–III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза в сравнении с группой пациентов со СН II–III ФК без него. По мере нарастания ФК стенокардии уровень провоспалительных цитокинов повышается, а содержание ИЛ-4 и ИЛ-10, напротив, будет снижаться [1, 2].

Таким образом, проведенный анализ данных литературы показывает, что в патогенезе атеросклероза коронарных артерий являющийся патоморфологической основой развития ИБС основную роль играет воспаление. Развитие дисбаланса в цитокиновой сети с гиперэкскрецией ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α оказывают кардиодепрессивное действие, усиливают ишемию миокарда и усугубляют клиническое течение заболевания [24, 17, 18]. Противовоспалительные цитокины подавляют секрецию провоспалительных цитокинов, тем самым снижают тяжесть повреждения ткани. Снижение уровня противовоспалительных цитокинов и повышение содержания провоспалительных цитокинов свидетельствует о прогрессировании и развитии неблагоприятного кардиоваскулярного осложнения.

Список литературы

1. Гордеева Е.К. // Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения // Дис. Краснодар, 2018. С. 26-34.
2. Гордеева М.А. Значение провоспалительных цитокинов в патогенезе и клинике острого коронарного синдрома. // Дис. Волгоград, 2014. С. 13-55.
3. Джидоян З.Т., Баблумян А.Ю., Гиносян К.В., Шекоян С.В. Корреляционные связи между показателями интерлейкина-10 и интерлейкина-6 у больных периодической болезнью // Терапевтический архив, 2018. № 3. С. 38-42.
4. Занин С.А. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов / С.А. Занин, В.В. Онищук, А.Х. Каде и др. // Современные проблемы науки и образования, 2017. № 3. С. 9.
5. Занин С.А. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы / С.А. Занин, А.Х. Каде, Д.В. Кадомцев и др. // Современные проблемы науки и образования, 2017. № 1. С. 58.
6. Зорин Н.А. Цитокины при инфаркте миокарда. / Н.А. Зорин, С.В. Архипова, В.Н. Зорина, В.М. Подхомутников, Т.Г. Рябичева, М.Ю. Янкин. // Иммунология, 2009. № 2. С. 104-107.
7. Кузьмин А.Г. Изменения содержания некоторых цитокинов при хронической сердечной недостаточности / А.Г. Кузьмин, В.В. Горбунов, Е.В. Горяинова [и др.] // Казанский медицинский журнал, 2012. Т. 93. № 3. С. 494–498.
8. Кумар В. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану : в 3-х т. / В. Кумар, А.К. Аббас [и др.]. М. : Логосфера, 2014. Т. 1. Гл. 1–10. 624 с.
9. Кухарчук В.В. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Биохимические и иммунологические аспекты / В.В. Кухарчук, К.А. Зыков, В.П. Масенко, Э.Ю. Нуралиев, Р.М. Шахнович, Е.Б. Яровая // Кардиологический вестник, 2007. Т. 2. № 2. С. 48-55.
10. Насырова З.А., Ташкенбаева Э.Н., Абдиева Г.А., Зугуров И.Х. & Кадырова Ф.Ш., 2017. Влияние гиперурикемии на клиническое течение и развитие осложнений ИБС. Наука и образование: проблемы и стратегии развития. 2 (1), 34-37.
11. Рагино Ю.И. Динамика изменений воспалительно-окислительных биомаркеров в крови при остром коронарном синдроме / Ю.И. Рагино, А.Д. Куимов, Я.В. Полонская [и др.] // Кардиология, 2012. № 2. С. 18-22.
12. Сметнева Н.С. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Н.С. Сметнева [и др.] // Фундаментальные исследования, 2013. № 3. С. 162–166.
13. Ташкенбаева Э.Н. Гиперурикемия в механизмах развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений - Медицинский журнал Узбекистана, 2006. С. 91-95.
14. Ташкенбаева Э.Н. Прогностическая значимость бессимптомной гиперурикемии и корригирующая активность аллопуринола и Гепат-Мерц в комплексной терапии у больных с прогрессирующей стенокардией // Врач-аспирант, 2009. № 3. С. 261-268.
15. Фуштей И.М. Иммунологические аспекты развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и определение роли факторов риска в их формировании / И.М.

- Фуштей, С.Л. Подсевахина, О.В.Ткаченко, А.И. Паламарчук // Внутренняя медицина, 2007. № 4. С. 57 - 67.
16. *Фуштей И.М.* Влияние тромболитической терапии на маркеры воспаления у больных с Q-инфарктом миокарда / И.М. Фуштей, С.Л. Подсевахина, О.В. Ткаченко, А.И. Паламарчук // Медицина неотложных состояний, 2007. № 6 (13). С. 106.
 17. *Хашимов Ш.У.* Влияние полиморфизма гена аполипопротеина Е на концентрацию маркеров воспаления и степень атеросклероза сонных артерий у больных нестабильной стенокардией: научное издание / Ш.У. Хашимов, Ф.М. Бекметова, А.Б. Шек // Кардиология Узбекистана. Ташкент, 2010. № 2-3. С. 248-249 (Шифр К9/2010/2-3).
 18. *Хашимов Ш.У.* Уровень маркеров воспаления у больных нестабильной стенокардией в зависимости от полиморфизма гена Аполипопротеина Е: научное издание / Ш.У. Хашимов, Ф.М. Бекметова, А.Б. Шек // Кардиология Узбекистана. Ташкент, 2010. № 2-3. С. 247 (Шифр К9/2010/2-3).
 19. *Шамсиддинова А.С.* Маркеры иммунного воспаления при остром коронарном синдроме / А.С. Шамсиддинова [и др.] // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы 2 междунар. науч. конф. М.: Буки-Веди, 2013. С. 51–54.
 20. *Шахнович Р.М.* Маркеры воспаления, NT-proBNP, и инфекционный фактор у больных с острым коронарным индромом и значение их определения для прогноза их заболевания: дис...кан. мед. наук:14.01.05 / Шахнович Роман Михайлович. М., 2010. 300 с.
 21. *Kadyrova F., Nasyrova, Z., Tashkenbaeva, E. & Togaev D.,* 2017. Поширеність бессимптомно гіперурикемії серед хворих з ішемічною хворобою. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (2). С. 53-56.
 22. *Luo J.G.* Relationship between serum IL-8 hsCRP, TNF- α and coronary lesions in CHD patients. / J.G. Luo // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi, 2010. № 26(8). P. 789-791.
 23. *Mielczarek-Palacz A.* Changes in concentrations of tumor necrosis factor TNF and its soluble receptors type 1 (sTNF-r1) and type 2 (sTNF-R2) in serum of patients with ST-segment elevation myocardial infarction / A. Mielczarek-Palacz, Sikora J., Kondera-Anasz Z., Smycz M. // Wiad Lek, 2011. V. 64. № 2. P. 71–74.
 24. *Nishida H.* Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: comparison with C-reactive protein / H. Nishida, T. Horio, Y. Suzuki [et al.] // Cytokine, 2010. Vol. 53. № 3.–P. 342-346.
 25. *Stephen K.* Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis / K. Stephen, R. Sreenivasa, J. Shu [et al] // European Heart Journal, 2014. V. 35. P. 578-589.