

(55,17 ± 2,71) % и дефектов звукопроизношения (44,83 ± 3,01) %. Полученные данные необходимо учитывать в профилактических и лечебных целях врачам-стоматологам и логопедам в построении коррекционно-педагогической работы.

Только совместная деятельность специалистов медицинского и педагогического профилей позволит эффективно решать проблему реабилитации пациентов детского возраста с аномалиями и деформациями челюстно-лицевой области и дефектами звукопроизношения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ваганов Н. // Мед. газета. — 1994. — № 44. — С. 5.
2. Водолацкий М. П. и др. Ортодонтия. — Ставрополь, 2005.
3. Дистель В. А., Сунцов В. Г., Вагнер В. Д. Основы ортодонтии. — М., 2001. — 238 с.

4. Зубкова Л. П., Хорошилкина Ф. Я. Лечебно-профилактические мероприятия в ортодонтии. — Киев, 1993. — 342 с.

5. Малыгин Ю. М. Клинико-лабораторное обоснование топоико-морфометрической диагностики зубочелюстно-лицевых аномалий и совершенствование методов их лечения. — М., 1990.

6. Персин Л. С., Косырева Т. Ф. Оценка гармоничного развития зубочелюстной системы. — М., 1996. — 46 с.

7. Прошак Л. // Аргументы и факты. — 2001. — № 17.

8. Хорошилкина Ф. Я., Персин Л. С. Ортодонтия. — М., 1989. — 267 с.

9. Хорошилкина Ф. Я. Ортодонтия. — М., 2006. — 541 с.

## Контактная информация:

**Водолацкий Виктор Михайлович** — к. м. н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии детского возраста Ставропольской государственной медицинской академии, e-mail: Viking-66@mail.ru

УДК 616.12. 005.4-053-076.5

## ДИСБАЛАНС ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**С. И. Чернова, В. Н. Плохов**

*Отделенческая клиническая больница на станции Волгоград-1 ОАО «РЖД»*

Изучено содержание провоспалительных цитокинов у больных с различными клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС). У больных ИБС повышено содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ . При остром инфаркте миокарда выявлены максимально высокие уровни провоспалительных цитокинов. У больных с многососудистым поражением коронарных артерий содержание цитокинов выше, чем у больных с поражением 1—2 магистральных артерий. Больные с высокими уровнями ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , даже при гемодинамически незначимых стенозах коронарных артерий должны быть отнесены к группе высокого риска неблагоприятного исхода ИБС.

**Ключевые слова:** провоспалительные цитокины, инфаркт миокарда, многососудистое поражение коронарных артерий, высокий риск.

## IMBALANCE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

**S. I. Chernova, V. N. Plohov**

In ischemic heart disease the level of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6 and FNO- $\alpha$  is increased. In acute myocardial infarction the highest possible levels of proinflammatory cytokines are noted. In patients with multivascular lesion of coronary arteries the level of cytokines was higher than in patients with a lesion 1—2 main arteries. Patients with high levels of IL-6 and TNF- $\alpha$ , even in hemodynamically insignificant stenoses of coronary arteries, should be ranked as a group of high risk of an adverse outcome of ischemic heart disease.

**Key words:** proinflammatory cytokines, an acute myocardial infarction, a multivascular lesion of coronary arteries, high risk.

Размер атеросклеротической бляшки не имеет решающего значения в развитии острого коронарного синдрома. Анализ ангиографических исследований демонстрирует, что очень часто подвержены разрыву с клиникой острого инфаркта миокарда атерос-

клеротические повреждения, вызывающие менее чем 50 % стенозов венечных артерий [4]. Это связано с тем, что признаки воспалительной активности, приводящие к нарушению целостности фиброзной капсулы бляшки, часто присутствуют в малых, не влия-

ющих на гемодинамику атеросклеротических бляшках [1]. Поэтому состояния фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки и ее состав являются важными детерминантами течения ИБС. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  играют решающую роль в дестабилизации бляшки, ее разрыве с последующим тромбозом и вазоконстрикцией [2].

Продуцируемые Т-лимфоцитами ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  угнетают синтез коллагена в уязвимых участках фиброзной капсулы бляшки. Оба цитокина действуют на транскрипционном уровне, блокируя экспрессию гена коллагена. Помимо нарушения продукции коллагена ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  являются наиболее сильными индукторами синтеза металлопротеиназ, разрушающих коллагеновые волокна. Изменения количества интерстициального коллагена приводят к дестабилизации бляшки, ослабляют механические свойства ее фиброзной оболочки. Кроме того, провоспалительные цитокины, секретируемые активированными макрофагами и Т-клетками, синергично цитотоксичны для гладкомышечных клеток и могут индуцировать апоптоз гладкомышечных клеток коронарных сосудов [6]. Уменьшение количества гладкомышечных клеток способствует разрежению соединительнотканного каркаса бляшки.

Фактор активации тромбоцитов, синтезируемый эндотелиальными клетками и макрофагами, стимулированными ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , является одним из основных медиаторов острого воспаления, что обеспечивает прогрессирование местной воспалительной реакции в зоне тромбообразования. ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  также оказывают мощное стимулирующее влияние на активность ферментов арахидонового каскада и синтез тромбоксана A<sub>2</sub> [5]. Влияние цитокинов на процесс тромбообразования при остром коронарном синдроме обусловлено не только экспрессией тканевых прокоагулянтных факторов, но и подавлением фибринолиза. Под действием ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  резко возрастает в плазме активность ингибитора активатора плазминогена типа 1 [3].

Таким образом, нарушение клеточного равновесия, возникающее при непосредственном участии провоспалительных цитокинов, играет ключевую роль в эволюции атеросклеротического повреждения: его инициации, прогрессировании и финальных клинических проявлениях — возникновении острого коронарного синдрома. Вызываемые дисбалансом цитокинов многоступенчатые изменения в процессах коагуляции и фибринолиза, синтезе вазоконстрикторов и вазодилататоров опосредует все основные патогенетические механизмы ишемии миокарда.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение зависимости между содержанием провоспалительных цитокинов и тяжестью клинических проявлений у больных ИБС.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание провоспалительных цитокинов изучалось у 69 больных ИБС. Исследование уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Клинические проявления стенокардии оценивались общепринятыми методами обследования кардиологических больных, включая суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографию, нагрузочные пробы и селективную коронароангиографию. Среди больных ИБС было 40 (58 %) мужчин и 29 (42 %) женщин. Средний возраст составил (59,4  $\pm$  2,2) года. У 12 больных имело место 1-й функциональный класс (ФК), у 20 — 2-й ФК и у 25 — 3-й ФК стенокардии напряжения. 12 человек были включены в исследования с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Из них у 5 пациентов ОИМ без зубца Q, у 7 больных имел место проникающий ИМ. Средняя длительность заболевания до развития ОИМ в последней группе составила (4,3  $\pm$  1,2) лет. У 47 (68,1) пациентов выявлены метаболические нарушения, в том числе у 6 (8,7 %) — сахарный диабет. Результаты мониторирования ЭКГ по Холтеру в 38,7 % случаев выявили депрессию сегмента ST, в 12,6 % — как депрессию, так и элевацию. Из них у 53 % больных отмечались эпизоды безболевого ишемии миокарда. При проведении нагрузочных проб 22 (31,8 %) пациента имели низкую толерантность к физической нагрузке (75 Ватт и менее), 35 (50,7 %) — среднюю (100—125 Ватт) и 12 (17,3 %) — высокую (130 Ватт и более). Многопроекционная селективная коронароангиография была проведена 18 пациентам. При этом 4 (5 %) больных было с неизменными или гемодинамически незначимо стенозированными коронарными артериями (гемодинамически значимым считали стеноз, равный или превышающий 50 % просвета сосуда). 8 (13 %) пациентов имели стеноз одной из магистральных коронарных артерий или ветви 1-го порядка. У 6 (9 %) человек выявлены стенозы 2—3 магистральных коронарных артерий (многососудистый характер поражения), сюда же отнесли лиц со стенозом ствола левой коронарной артерии. Статистическая обработка выполнялась в программе Statistika v.6 (Stat Soft, USA, 1999). Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p = 0,05$ .

Перед изучением уровня цитокинов у больных с ИБС было определено их содержание у лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Средний уровень ИЛ-1 $\beta$  у здоровых лиц оказался равным (3,2  $\pm$  0,12) пг/мл, ИЛ-6 — (4,25  $\pm$  0,21) пг/мл, а ФНО- $\alpha$  — (7,19  $\pm$  0,26) пг/мл.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В целом по группе больных ИБС повышенные уровни ИЛ-1 $\beta$  выявлены у 52 (77,6 %) пациентов, сред-

ние значения ИЛ-1 $\beta$  составили (19,46  $\pm$  2,17) пг/мл. Повышенные уровни ИЛ-6 определены у 53 (79,1 %) больных ИБС, средние значения ИЛ-6 составили (24,34  $\pm$  1,89) пг/мл. Повышенные уровни ФНО- $\alpha$  определены у 54 (80,5 %) больных ИБС, средние значения ФНО- $\alpha$  составили (27,82  $\pm$  2,37) пг/мл. Таким образом, содержание провоспалительных цитокинов у больных ИБС было достоверно выше, чем у здоровых лиц ( $p < 0,001$ ).

Для изучения взаимосвязи уровней провоспалительных цитокинов с тяжестью клинических проявлений ИБС изучено их содержание у больных с различными функциональными классами стенокардии напряжения. Не выявлено различий в частоте выявления и уровнях провоспалительных цитокинов у больных с 1-м и 2-м ФК стенокардии напряжения ( $p < 0,001$ ). Но у пациентов с 3-м ФК достоверно чаще определялись повышенные уровни всех цитокинов ( $p < 0,001$ ) и их средние значения почти в 2 раза превосходили показатели больных с 1-м и 2-м ФК стенокардии напряжения ( $p < 0,001$ ).

В связи с выраженной гетерогенностью пациентов со стенокардией напряжения 3-го ФК разделили на 2 группы. На основании данных нагрузочных проб и суточного мониторирования ЭКГ была выделена подгруппа больных, расцененных как имеющих высокий риск неблагоприятного исхода ИБС. В нее вошли пациенты, у которых при низких пороговых уровнях нагрузки (75 Вт и менее) смещение сегмента ST было равным или превышало 2 мм, при **чреспищеводном электрофизиологическом исследовании (ЧпЭФИ)** — частотный порог индукции ишемии миокарда был ниже 120 импульсов в минуту, а при Холтеровском мониторировании ЭКГ регистрировались длительные эпизоды безболевой ишемии миокарда. Все пациенты этой группы имели неблагоприятный липидный профиль: **общий холестерин** среднее — 7,43  $\pm$  0,27, **триглицериды** среднее — 2,88  $\pm$  0,21; липопротеины низкой плотности среднее — 4,75  $\pm$  0,19; **коэффициент атерогенности** среднее — 3,92  $\pm$  0,16. Пятеро пациентов этой подгруппы страдали сахарным диабетом.

У всех пациентов этой подгруппы содержание исследуемых медиаторов превосходило показатели не только больных с высокой толерантностью к физической нагрузке и без длительных эпизодов безболевой ишемии миокарда, но и в целом показатели больных с 3-м ФК стенокардии напряжения ( $p < 0,001$ ). Абсолютные значения ИЛ-1 $\beta$  составили (32,43  $\pm$  2,36) пг/мл, ИЛ-6 — 39,85 пг/мл и ФНО- $\alpha$  — 54,27 пг/мл. В связи с полученными результатами представлялось важным выяснить наличие зависимости между цитокиновым профилем и характером поражения коронарного русла у больных ИБС.

В зависимости от выраженности стенотических изменений венечных артерий пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли больные, име-

ющие гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий. 2-ю группу составили пациенты, которые имели стеноз одной из магистральных артерий или ветвей 1-го порядка, 3-ю группу — больные с многососудистым характером поражения (сюда же отнесли лиц со стенозом ствола левой коронарной артерии). Результаты изучения содержания цитокинов в зависимости от выраженности стенотических изменений коронарных артерий представлены в табл.

### Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ у больных стабильной стенокардией в зависимости от тяжести поражения коронарного русла, пг/мл

Группы	Содержание цитокинов		
	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6л	ФНО- $\alpha$
Больные с гемодинамически незначимо измененными коронарными артериями	19,43 $\pm$ 1,76	30,46 $\pm$ 2,34	42,24 $\pm$ 2,17
Больные со стенозом одной из магистральных артерий или ветвей 1-го порядка	26,81 $\pm$ 2,32	32,73 $\pm$ 1,93	44,37 $\pm$ 1,78
Больные с многососудистым характером поражения	35,83 $\pm$ 2,12	41,24 $\pm$ 1,96	52,76 $\pm$ 1,39

Как и ожидалось, у больных со стенозами 2—3 магистральных артерий уровни исследуемых медиаторов оказались выше, чем у больных со стенозом одной из магистральных артерий ( $p < 0,001$ ). Но особый интерес представляют результаты, полученные у больных, имеющих гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий. В этой группе более 50 % больных с клиническими и ЭКГ-признаками ишемии миокарда при интактных или гемодинамически незначимо стенозированных коронарных артериях тем не менее имели высокие уровни ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Воздействие провоспалительных цитокинов может нарушать процесс эндотелийзависимой релаксации и ухудшать коронарную гемодинамику. Но в группе больных со стенозами 2—3 магистральных артерий более вероятной представляется связь повышенного содержания провоспалительных цитокинов как с выраженным иммунным воспалением в зоне атеросклеротического повреждения, так и с дистантным синтезом провоспалительных медиаторов по типу системного воспалительного ответа. На ранних стадиях атеросклероза ангиографически не видна, так как не выходит в просвет сосуда, хотя ее можно обнаружить с помощью внутрисосудистого ультразвука. Признаки воспалительной активности часто присутствуют в малых, не влияющих на гемодинамику атеросклеротических бляшках, и эти бляшки могут быть наиболее подвержены разрыву с клиникой острого коронарного синдрома. Поэтому больные со стенокардией напряжения с высокими уровнями ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  даже при гемодинамически незначимо стенозированных коронарных артериях должны быть отнесены к группе высокого риска неблагоприятного исхода ИБС.

Представляло интерес изучение содержания провоспалительных цитокинов у больных с острым инфарктом миокарда. Ишемический некроз в миокарде является триггером воспалительной реакции, сопровождающейся миграцией в сердечную мышцу активированных мононуклеарных клеток, являющихся основным источником провоспалительных цитокинов. Кроме того, при ОИМ важное значение имеет локальная выработка провоспалительных цитокинов самими кардиомиоцитами на фоне воспалительной инфильтрации сердечной мышцы воспалительными клетками в ответ на ишемию миокарда.

Повышенные уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 выявлены у 89,3 % и 91,6 % больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), их средние значения составили  $(36,28 \pm 1,89)$  и  $(47,56 \pm 2,12)$  пг/мл. Повышенные уровни ФНО- $\alpha$  выявлены у всех пациентов с острым инфарктом миокарда, абсолютные его значения составили  $(61,73 \pm 2,79)$  пг/мл. Таким образом, ОИМ ассоциировался с максимально высокими уровнями всех исследуемых медиаторов, по абсолютным значениям превосходящими показатели пациентов со стабильной стенокардией ( $p < 0,001$ ).

В отдельную группу выделили пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, с одним или несколькими эпизодами ИМ в анамнезе. У 8 больных проведено аортокоронарное шунтирование в сроки 1—4 года назад. У 9 пациентов имелись признаки постинфарктного ремоделирования левого желудочка с низкой фракцией выброса (ФВ) и высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности. Повышенные уровни ИЛ-1 $\beta$  выявили у 69,2 %, ИЛ-6 — у 61,5 % и ФНО- $\alpha$  — у 92,3 % пациентов с постинфарктным кардиосклерозом при средних значениях  $(24,57 \pm 1,24)$ ,  $(21,83 \pm 2,46)$  и  $(38,29 \pm 2,45)$  пг/мл соответственно. Таким образом, у больных с перенесенным инфарктом миокарда сохранялась гиперцитокинемия. Возможно, она связана с имеющейся у этих больных стенокардией напряжения высокого функционального класса или хронической сердечной

недостаточностью, поскольку прослеживалась тенденция к нарастанию уровня ФНО- $\alpha$  вместе с ухудшением толерантности к физической нагрузке (ТФН) и уменьшением фракции выброса левого желудка (ФВ ЛЖ). Коэффициент корреляции уровня ФНО- $\alpha$  с ТФН составил  $r = -0,53$  ( $p < 0,001$ ), с ФВ ЛЖ —  $r = -0,58$  ( $p < 0,001$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли цитокинового дисбаланса в патогенезе различных форм ишемической болезни сердца. Повышение уровней провоспалительных цитокинов оказывают решающее воздействие на состояние фиброзной капсулы бляшки, ее рост, дестабилизацию, эрозию с последующим тромбообразованием. Увеличение содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  соответствует наиболее тяжелым формам атеросклеротического поражения коронарного русла, поэтому гиперцитокинемия у больных ИБС может рассматриваться как предиктор тяжелого течения ИБС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hansson G. K., Robertson A. K., Soderberg-Naucler C. // *Annu Rev Pathol.* — 2006. — P. 297—329.
2. Hansson G. K. // *J Thromb Haemost.* — 2009. — Suppl. — P. 328—331.
3. Pasqui A. L., Bova G., Maffei S., Auteri A. // *Ann. Ital. Med. Int.* — 2005. — № 20 (2). — P. 81—89.
4. Reiner Z., Tedeschi-Reiner E. // *Lijec Vjesn.* — 2001. — № 123 (1—2). — P. 26—31.
5. Stoll G., Bendszus M. // *Stroke.* — 2006. — № 37 (7). — P. 1923—1932.
6. Takahashi K., Takeya M., Sakashita N. // *Med Electron Microsc.* — 2002. — № 35 (4). — P. 179—203.

## Контактная информация:

**Чернова Светлана Ивановна** — к. м. н., заведующая поликлиникой №1 УЕР «Отделенческая клиническая больница», e-mail: [sichernova@yandex.ru](mailto:sichernova@yandex.ru)