

# МАРКЕРЫ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СЫВОРОТОЧНЫЙ НЕОПТЕРИН У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

*О.В. Дегтярёва*

*ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков*

**Ключевые слова:** цитокины, неоптерин, иммунное воспаление, острый коронарный синдром.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важной проблемой современной медицины, ведь уровни заболеваемости, преждевременной инвалидизации, а также смертности остаются высокими. Летальность диктует необходимость использования современных методов ранней диагностики и поиска новых путей влияния на механизмы дестабилизации атеросклеротической бляшки, процессы атерогенеза и предупреждение развития осложнений [2].

Одним из важных направлений научных исследований стало изучение роли воспалительных и инфекционных факторов в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза (Ардамацкий Н.А., Абакумова Ю.В., 2000; Ватугин Н.Т., Чупина В.А., 2000). Воспаление в бляшке ведет к ослаблению ее капсулы, делая ее нестабильной, «ранимой», предрасположенной к разрыву [3]. В этом процессе важная роль принадлежит медиаторам воспаления — цитокинам [5]. Полноценный иммунный ответ обеспечен только при активном взаимодействии между цитокинами. Биологический эффект одного цитокина, как правило, реализуется совместно с действием других. Поэтому концентрация отдельных цитокинов отражает только ограниченный взгляд на взаимодействие между ними и иммунокомпетентными клетками. В связи с этим для оценки клеточного звена иммунного ответа наибольший интерес представляет измерение высвобождения биологически более инертного продукта. Поэтому самым оптимальным является измерение уровня неоптерина (НП) (Holzel W.G.E. et al., 1988; Fuchs D. et al., 1996; Fahey J. et al., 2000). Неоптерин — вещество, которое синтезируется моноцитами и макрофагами под влиянием интерферона- $\gamma$  и в меньшей степени — активированными клетками сосудистого эндотелия [1]. Биологическая роль НП остается до конца не выясненной, хотя установлено, что метаболиты НП являются антиоксидантами (Mori H. et al., 1996). Кроме того, сам НП играет определенную роль в реализации механизма цитотоксического дей-

ствия активированных макрофагов. Его концентрация отражает совместное действие разных цитокинов на популяцию моноцитов/макрофагов [5, 6]. А Juan Carlos Kaski. et al. (2004) рассматривали уровни НП и С-реактивный белок, как предвестники осложнений, и выявили следующую закономерность: если уровень НП превышал 7,5 нмоль/л в 5 раз и уровень С-реактивного белка > 3 мг/л, в 3 раза возрастал риск развития осложнений острого коронарного синдрома (ОКС). Garcia-Moll X. et al. (2000), которые изучали динамику уровня неоптерина у женщин со стабильной и нестабильной стенокардией, отметили связь повышения его концентрации с увеличением риска развития ОКС ( $P = 0,003$ ).

Цель исследования — оценка уровней неоптерина и интерлейкинов-6, -8, -10 у пациентов с ОКС.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовано 122 пациента, среди которых 102 с ОКС: 36 (29,5%) — с нестабильной стенокардией, 31 (25,4%) — с инфарктом миокарда без зубца Q, 35 (28,7%) — с зубцом Q. У 33 больных (59,3%) наблюдалась передняя локализация поражения, у 23 (40,7%) — заднедиафрагмальная (нижний ИМ). Среди обследованных было 92 мужчины (75,2%) и 30 женщин (24,8%), средний возраст которых составил  $(65,9 \pm 5,4)$  года. Все обследованные разделены на две группы в зависимости от клинического течения заболевания и с учетом наличия осложнений ОКС (ранняя постинфарктная стенокардия, сердечная недостаточность и ОЛЖН). В контрольную группу вошли 20 пациентов — 15 мужчин и 5 женщин со стабильной стенокардией, средний возраст —  $(55,9 \pm 2,4)$  года.

Исследованы следующие лабораторные показатели крови на 1, 7 и 28-е сутки заболевания: количественное содержание неоптерина в сыворотке крови иммуноферментным методом (набор реактивов фирмы «IBL», Германия), сывороточная концентрация интерлейкина (ИЛ)-6 иммуноферментным методом (набор реактивов «Протеиновый

контур», Россия), сывороточная концентрация интерлейкина-8 и интерлейкина-10 («Diaclone Reserch», Франция).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов отмечено, что уровни цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), неоптерина у всех больных были повышены и достоверно отличались ( $P < 0,05$ ) от таковых группы контроля (табл. 1).

Однако уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 у пациентов 1-й группы (с неосложненным течением ОКС) были выше в 5,4 и 1,5 раза соответственно.

Корреляционный анализ (табл. 2) полученных результатов показал отрицательные зависимости разной силы концентрации НП от возраста ( $r = -0,70$ ;  $-0,57$ ;  $-0,49$  на 1-е, 7-е и 28-е сутки соответственно). Можно предположить, что у пациентов с ОКС старше 60 лет более низкие значения могут быть связаны с прогрессированием атеросклеротического поражения.

Полученные в настоящем исследовании результаты, которые совпадают с мнением многих авторов (В.Ю. Мареев, М.Ю. Самсонов, Е.Л. Насонов и др.), продемонстрировали, что уровень неоптерина ассоциируется с высоким функциональным классом и потерей массы у больных с сердечной недостаточностью. Что, по-видимому, связано с воздействием неоптерина на синтез ФНО- $\alpha$  в миокарде, который играет фундаментальное значение в ремоделировании миокарда. Таким образом, наблюдаемое отсутствие снижения уровня НП у

части больных на 28-е сутки может свидетельствовать о развитии СН у этих пациентов.

При проведении корреляционного анализа прослеживаются отрицательные корреляционные зависимости НП и ИЛ-8 ( $r = -0,85$  и  $-0,95$  на 7-е и 28-е сутки соответственно).

У больных с ОКС выявляются признаки напряженности параметров клеточного иммунитета и нестабильности атеросклероза. Повышение уровня провоспалительных цитокинов при ОКС носило патологический характер и могло вызывать прогрессирование атеросклероза. Повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 при ОКС в группе с осложненным течением по сравнению с группой контроля и неосложненным течением можно объяснить увеличением секреции этого цитокина в ответ на повышенное содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов. ИЛ-10 супрессирует продукцию практически всех провоспалительных цитокинов, препятствует адгезии лейкоцитов к эндотелию и ингибирует секрецию супероксидных радикалов и цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) [2, 10]. Более того, Вейс и соавт. [12] продемонстрировали, что ИЛ-10 ингибирует эффект интерферона- $\gamma$  на синтез неоптерина моноцитами/макрофагами. Снижение уровней НП, ИЛ-6, ИЛ-8 и СРП при разных формах ОКС, а также противовоспалительного цитокина ИЛ-10 могло свидетельствовать об истощении иммунной защиты у тяжелых больных. Снижение сывороточного уровня ИЛ-10 некоторые авторы расценивают как признак нестабильности

Таблица 1. Сравнительная характеристика уровней некоторых цитокинов у пациентов с ОКС ( $M \pm m$ )

Группа наблюдения	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	Неоптерин, нмоль/л
1-я группа (неосложненное течение)	277,6 $\pm$ 28,18*	81,5 $\pm$ 26,80*	14,4 $\pm$ 1,32*	12,6 $\pm$ 1,01
2-я группа (осложненное течение)	333,9 $\pm$ 30,23*	54,33 $\pm$ 9,12	21,07 $\pm$ 2,21* <sup>&amp;</sup>	24,36 $\pm$ 0,46* <sup>&amp;</sup>
Контрольная группа	480,3 $\pm$ 47,92* <sup>&amp;</sup>	60,99 $\pm$ 4,03	8,84 $\pm$ 1,17	19,6 $\pm$ 1,21

Примечание. \* Достоверность отличий относительно контроля при  $P < 0,05$ ;

<sup>&</sup> достоверность отличий относительно групп с неосложненным течением.

Таблица 2. Уровень корреляционных связей неоптерина и цитокинов в сыворотке крови в общей группе больных с ОКС ( $M \pm m$ ) на 1-е, 7-е и 28-е сутки заболевания

Показатель	1-е сутки ОКС	7-е сутки ОКС	28-е сутки ОКС
Неоптерин	4,36 $\pm$ 0,85 $r_{ИЛ-8} = -0,85$	7,1 $\pm$ 0,97 $r_{ИЛ-6} = -0,67$ $r_{ИЛ-8} = -0,95$	7,4 $\pm$ 1,1 $r_{ИЛ-6} = -0,61$ $r_{ИЛ-8} = -0,95$
ИЛ-10	9,92 $\pm$ 2,8	10,04 $\pm$ 0,4	10,45 $\pm$ 0,37 $r_{ИЛ-6} = 0,85$
ИЛ-8	60,60 $\pm$ 3,52	57,47 $\pm$ 4,35	65,31 $\pm$ 7,04
ИЛ-6	54,5 $\pm$ 0,01 $r_{ИЛ-6} = 0,85$	65,90 $\pm$ 0,01	72,1 $\pm$ 16,2

клинического состояния пациентов с различной сердечной патологией [17], также доказана его защитная роль в развитии атеросклеротического процесса. ИЛ-10 ингибирует процессы, которые участвуют в прогрессировании атеросклеротического процесса, разрыве атеросклеротической бляшки, тромбозе, включая активацию ядерного фактора-каппа В [11], продукцию металлопротеиназ [14] и клеточную смерть [12]. Он ингибирует продукцию ФНО- $\alpha$  макрофагами и ИЛ-2 лимфоцитами, а также уменьшает продукцию NO посредством снижения активности индуцибельной NOS [19], обладает кардиопротекторным действием [20].

Таким образом, указанные изменения уровней неоптерина и интерлейкинов у пациентов с ОКС диктуют необходимость дальнейшего изучения этого вопроса для ранней диагностики и осложне-

ний и улучшения качества лечения данной категории больных.

### ВЫВОДЫ

1. При остром коронарном синдроме выраженная активация секреции неоптерина и ИЛ-6 в первые часы от начала заболевания является благоприятным признаком течения заболевания независимо от глубины некроза и тяжести.

2. Про- и противовоспалительные цитокины и неоптерин участвуют в развитии защитных реакций организма в ответ на повреждение миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом, и их уровни связаны с характером течения заболевания.

3. Увеличение активности ИЛ-6 и неоптерина и уменьшение ИЛ-10 в сыворотке крови больных с острым коронарным синдромом является независимым предиктором госпитальных осложнений.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богова О.Т., Чукаева И.И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз // Рос. кардиол. журн.— 2003.— № 4 (42).— С. 92—97.
2. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- нейтрофилокинами // Иммунология.— 2000.— № 5.— С. 11—17.
3. Волков В.И., Саламех Х.П., Серик С.А. Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности // Укр. кардиол. журн.— 2002.— № 2.— С. 42—44.
4. Ковальчук Л.В. Новый класс биологически активных пептидов — иммуноцитоклинов в клинической практике // Рос. мед. журн.— 1997.— № 1.— С. 59—61.
5. Олефиренко А.Т., Орлова О.В. Клиническая иммунология сывороточного неоптерина // Лабораторная медицина.— 2001.— № 4.— С. 55—58.
6. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клиническая медицина.— 2004.— № 5.— С. 4—7.
7. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Орлова О.В. Неоптерин.— М.: Реафарм, 2003.— 64 с.
8. Anderson J., Karagounis L., Califf R. Meta-analysis of five reported studies on the relation of early coronary potency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol.— 1996.— Vol. 78.— P. 1—8.
9. David A. Smith. Brief rapid communications. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina // Circulation.— 2001.— Vol. 104.— P. 746.
10. Feldman J.L., Aguirre L., Zioli M., Bridou J.-P. et al. Interleukin-10 inhibits intimal hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemic rabbits // Circulation.— 2000.— N 101.— P. 908—914.
11. Getz G.S. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Immune function in atherogenesis // J. Lipid Res.— 2005.— N 46 (1).— P. 1—10.
12. Halvorsen B., Waehre T., Scholz H. et al. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanisms // J. Lipid Res.— 2005.— N 46 (2).— P. 211—219.
13. Jones S.P., Trocha S.D., Lefer D.J. Cardioprotective actions of endogenous IL-10 are independent of iNOS // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.— 2001.— N 281.— P. 48—52.
14. Kumada M., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages // Circulation.— 2004.— N 109 (17).— P. 2046—2049.
15. Mallat Z., Besnard S., Duriez M. et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis // Circ. Res.— 1999.— N 85.— P. 17—24.
16. Pinderski Oslund L.J., Hedrick C.C., Olvera T. et al. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 1999.— N 19.— P. 2847—2853.
17. Potteaux S., Esposito B., van Oostrom O. et al. Leukocyte-derived interleukin-10 is required for protection against atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2004.— N 24.— P. 1474—1478.
18. Sana S., Kesteloot H., Kromhout D. On behalf of the Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe // Eur. Heart J.— 1997.— Vol. 18.— P. 1231—1248.
19. 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.— N 104.— P. 746—748.
20. Weiss G., Murr C., Zoller H. et al. // Clin. Exp. Immunol.— 1999.— 116.— P. 435—440.

## МАРКЕРИ ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА СИРОВАТКОВИЙ НЕОПТЕРИН У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

**О.В. Дегтярьова**

Вивчено динаміку рівня неоптерину та цитокінів (ІЛ-6, -8, -10) у хворих з гострим коронарним синдромом. Обстежено 102 пацієнти з гострим коронарним синдромом та 20 — зі стабільною стенокардією. В усіх досліджено рівні цитокінів, неоптерину. Комплексне визначення вмісту неоптерину та цитокінів дає змогу прогнозувати тяжкість перебігу гострого коронарного синдрому, а також своєчасно прогнозувати розвиток ускладнень і прогресування атеросклеротичного процесу.

## MARKERS OF IMMUNE INFLAMMATION AND SERUM NEOPTERIN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

**O.V. Degtjarjova**

The dynamics of the levels of neopterin and cytokines (IL-6, 8, 10) in patients with acute coronary syndrome (ACS) has been studied. The investigation was held on 102 patients with ACS and 20 patients with stable angina. Cytokines and neopterin levels were measured in all subjects. The complex measurements of neopterin and cytokines allows for prognosis of the ACS course severity as well as for timely prediction of the complications development and progression of atherosclerotic process.