

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ, СЫВОРОТОЧНОГО НЕОПТЕРИНА И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Кубенский Г.Е., Чернов С.А., Скворцов С.В., Шебанкова В.Н.

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва.

Резюме

Проведена оценка изменений некоторых параметров клеточного иммунитета (интерлейкинов 1- 6- 10-го типа, фактора некроза опухоли, а также сывороточного неоптерина), С-реактивного белка; определения наличия в крови вирусных агентов (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, хламидия пульмонии) с помощью реакции ПЦР, иммуноглобулинов «М» и «G» у 46 пациентов с острым «Q»-инфарктом миокарда. Выявлены признаки дисбаланса клеточного звена иммунитета в виде выраженной активации провоспалительных факторов — интерлейкина 6-го типа, фактора некроза опухоли, сывороточного неоптерина. У большинства пациентов обнаружены признаки персистирующей вирусной инфекции — преимущественно, вируса простого герпеса. Выявленный иммунный дисбаланс не имел связи с миокардиальным повреждением, более выражен был у пациентов с осложненным течением заболевания (рецидивирующая стенокардия, застойная сердечная недостаточность, пароксизмальные нарушения сердечного ритма).

Ключевые слова: ИБС, инфаркт миокарда, вирусная инфекция, клеточный иммунитет, интерлейкины, сывороточный неоптерин, иммуноглобулины.

Современная фармакопея располагает большим арсеналом средств для лечения инфаркта миокарда (ИМ). Однако неуклонное прогрессирование заболевания в ряде случаев, достаточно высокий уровень смертности, утрата трудоспособности позволяют предполагать, что важнейшие патогенетические механизмы болезни сохраняют активность и слабо изменяются на фоне проводимого лечения. Возможно, к таким «неизменяемым механизмам» относятся иммунная активация и воспаление [1,4,5]. Среди инфекционных агентов у больных ИБС чаще всего встречаются ДНК-содержащие вирусы (вирус простого герпеса, цитомегаловирус), хламидии [2]. В последние годы большое количество научных работ посвящено оценке клеточного иммунитета у больных ИБС и, в частности, роли цитокинов и сывороточного неоптерина, С-реактивного белка (С-РБ) [3,5,7,8, 9,12]. К сожалению, собственных отечественных наблюдений практически нет, а результаты зарубежных авторов зачастую противоречивы.

Цитокины - группа мощных плейотропных эндогенных пептидов с низкой молекулярной массой, продуцируемых клетками тканей в ответ на разнообразные стимулы [7]. Одни группы цитокинов ухудшают течение заболевания, являясь провоспалительными, другие уменьшают воспаление и стимулируют выздоровление. Известно более ста цитокинов, но, по данным литературы, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний наибольшее значение имеют IL-1, 6,10, фактор некроза опухоли (ФНО), при этом среди них только IL-10 обладает противовоспалительным

действием [5,8,9]. Неоптерин (NEOP) относится к птеридинам, производным гуанозинтрифосфата. Метаболиты неоптерина являются антиоксидантами, усиливают апоптоз клеток, а сам NEOP играет определенную роль в цитотоксическом действии активированных макрофагов. Его концентрация отражает совместное действие различных цитокинов на популяцию моноцитов/макрофагов [4,10,12]. С-РБ является представителем сразу нескольких функциональных групп: медиаторов, транспортных белков, иммуномодуляторов и представляет собой весьма чувствительный, но не специфичный острофазовый реактант, продуцируемый в ответ на большинство форм тканевого повреждения, инфекцию и воспаление [1]. Выработка С-РБ регулируется цитокинами [11]. Есть предположения о неблагоприятном течении заболевания при повышенном содержании данных маркеров иммунного воспаления [5,9,10,11,12].

Целью настоящего исследования послужила оценка вышеуказанных параметров иммунного воспаления у больных с острым инфарктом миокарда.

Материалы и методы

Обследовано 46 пациентов (39 мужчин и 7 женщин) с «Q»- инфарктом миокарда (ИМ), из них 29 было с преимущественным поражением передней стенки левого желудочка, 12 — задней, 5- боковой. Диагноз ИМ верифицирован лабораторными тестами, данными ЭхоКГ, динамикой ЭКГ. У 12 (26%) па-

циентов выполнялась системная тромболитическая терапия стрептокиназой с реперфузионным синдромом. Течение заболевания осложнялось: у 8 (17%) пациентов ранней постинфарктной стенокардией, у 19 (52%) — острой левожелудочковой недостаточностью, у 9 (19%) — пароксизмальными нарушениями сердечного ритма. Все пациенты получили стандартную терапию антикоагулянтами и дезагрегантами, при отсутствии противопоказаний назначались бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты, салуретики. Забор крови в данной группе больных проводился в разные сроки от момента развития ИМ (от 2-го до 10-го дня).

Средний возраст больных составил 62 года. В анамнезе у 37 (80%) больных диагностировалась артериальная гипертензия, у 31 (67%) — постинфарктный кардиосклероз; 11 (23,9%) имели гиперхолестеринемию и дислипидемию, 9 (19%) страдали сахарным диабетом, 33 (71%) были курильщиками с длительным стажем.

Пациенты были разделены на две группы: первая (36 пациентов) с осложненным течением заболевания, вторая (10 пациентов) — без осложнений. В группах имело место количественное различие больных, но по возрасту и сопутствующим заболеваниям они были сопоставимы.

Критерием рандомизации являлось отсутствие клинико-лабораторных признаков какого-либо бактериального воспалительного процесса.

Исследовались следующие лабораторные показатели крови:

- наличие вирусной агрессии (вирус простого герпеса 1,2-го типа (ВПГ 1-2); цитомегаловирус (ЦМВ) и хламидийного пула (в т.ч., *Chlamidia Pneumoniae*) с помощью метода ДНК-диагностики — полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сыворотке крови у 10 пациентов, и у 46 — в лимфоцитах;
- антитела к иммуноглобулинам класса «G и M» (АТ Ig «G и M»), к вирусу простого герпеса 1,2-го типа, цитомегаловирусу и хламидийного пула (в т.ч., *Chlamidia Pneumoniae* — СР) методом радиальной иммунодиффузии по Манчини;
- маркеры активации клеточного иммунитета — неоптерин сыворотки крови, интерлейкины (IL-1b, IL-6, IL-10), а также фактор некроза опухоли — альфа (ФНО-α) методом ИФА (реактивы фирмы «Биасорз»-США);
- С-реактивный белок (С-РБ) полуколичественным методом иммунопреципитации в капилляре;
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Результаты исследования

У всех пациентов реакции ПЦР в сыворотке крови с вышеуказанными вирусами и хламидиями оказались отрицательными.

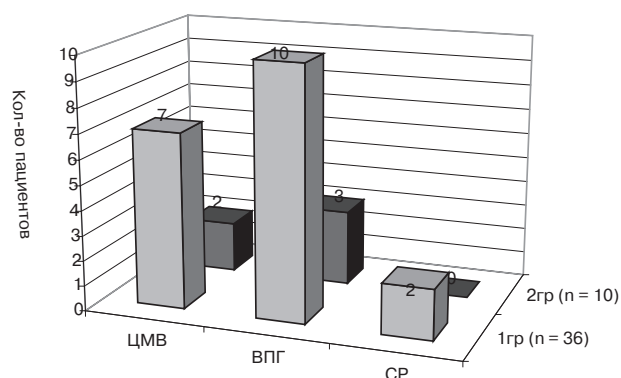


Рис. 1. Результаты исследования ПЦР в лимфоцитах.

На рис. 1 представлена оценка ПЦР в лимфоцитах.

В первой группе реакции были положительными: у 7 пациентов к ЦМВ, у 10 — к ВПГ 1-2 и у 2-х пациентов к СР; во второй группе: у 2-х пациентов — к ЦМВ, у 3-х — к ВПГ, к СР — все отрицательными. Таким образом, среди вирусов превалировал ВПГ.

При исследовании АТ к Ig «M» реакции у всех пациентов были отрицательными.

При исследовании АТ к Ig «G» в 1-й группе положительный результат к ЦМВ был выявлен у 5-ти пациентов, у 12 — к ВПГ 1-2, и только у 1 — к СР.

Во 2-й группе: АТ Ig «G» на ЦМВ — у 3 пациентов, у 2-х к ВПГ 1-2, к СР — все отрицательные (табл. 1).

Как видно из таблицы, АТ к ВПГ превалировали у пациентов первой группы, а среди пациентов второй группы чаще встречался АТ к ЦМВ.

При оценке параметров клеточного иммунитета в обеих группах больных выявлено достоверное повышение уровня IL-6, NEOP, ФНО-α; IL-10 оказался в пределах нормы (табл. 2.).

Однако в первой группе пациентов эти изменения были более выраженными, отмечалась тенденция к повышению IL-1 b (рис.2).

Ни в одной из групп пациентов не было обнаружено корреляции между изменениями параметров клеточного иммунитета и повышением активности кардиоферментов.

Уровень СОЭ у всех пациентов был в пределах нормы.

Таблица 1

Сравнительная оценка некоторых Ig у больных с осложненным и неосложненным течением ИМ

Параметр	I группа (n)	II группа (n)
АТ Ig «G» к ЦМВ	5	3
АТ Ig «G» к ВПГ 1-2	12	2
АТ Ig «G» к СР	1	0

Таблица 2

Сравнительная характеристика некоторых цитокинов у больных с осложненным течением ИМ

Цитокин	Полученные значения	Норма
IL-1b	6,3±1,4	0 – 5 мг/л
IL-6	67, 1±5,6*	0 – 5 мг/л
IL-10	4,2± 2,1	0- 7 pl/ml
ФНО-а	15, 3±4,2	0 -8,1 мг/л
Неоптерин	28, 5 ±3,1*	< 10 nmol/L

Примечание: * - признак достоверен ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

У больных ИМ выявляются признаки напряженности вышеуказанных параметров клеточного иммунитета, которые не имеют связи с миокардиальным повреждением (отсутствует корреляция с выбросом кардиоспецифических ферментов). Значимыми показателями являлись IL-6, ФНО- α , NEOP. В отличие от зарубежных авторов, нами не было обнаружено изменений IL-10, выполняющего противовоспалительную функцию.

Возможно, что данные изменения обусловлены хронической персистирующей вирусной инфекцией, преимущественно ВПГ, ЦМВ. Причем, вирус герпеса чаще встречался у пациентов с осложненным течением заболевания. Тем не менее, в нашем исследовании достоверной роли указанных вирусов при ИМ не установлено, что может быть обусловлено малой выборкой больных и не исключает влияние других, неизвестных пока, кардиотропных вирусов. Существенным моментом является то, что не было выявлено признаков генерализации (ПЦР в крови были отрицательными) и остроты инфекционного процесса (уровень АТ к Ig “М” был также отрицательным).

В группе пациентов с осложненным течением заболевания (рецидивирующая стенокардия, левожелудочковая недостаточность, пароксизмальные нарушения сердечного ритма) определяются более выраженные изменения напряженности клеточного звена иммунитета в виде активации провоспалительных факторов: IL-6, IL -1, ФНО, NEOP. Из них достоверно повышены IL -6 (10 норм), NEOP (2

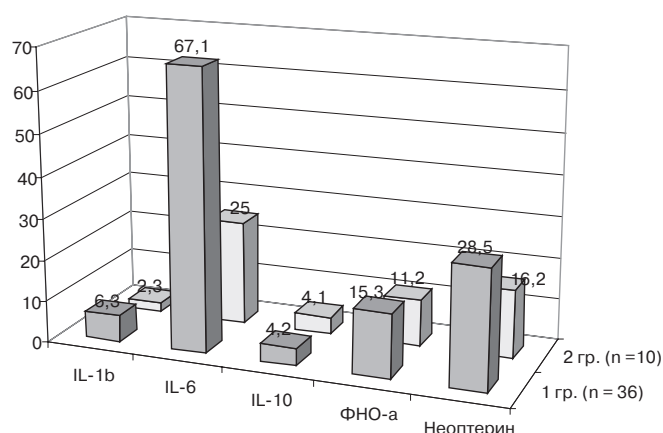


Рис. 2. Оценка уровня цитокинов у больных с ИМ.

нормы). Изменения активности противовоспалительного IL-10 не отмечено, что может быть обусловлено подавлением его хронической вирусной инфекцией.

В нашем исследовании мы не выявили достоверного изменения уровня С-РБ, что расходится с другими публикациями и может объясняться низкой чувствительностью используемой методики для данной группы пациентов.

Выводы

1. У больных ИМ выявляются признаки дисбаланса клеточного звена иммунитета, который выражается в активации провоспалительных цитокинов, возможно, вследствие хронической персистирующей вирусной инфекции.

2. Указанный дисбаланс не имеет связи с миокардиальным повреждением, более выражен у пациентов с осложненным течением заболевания (рецидивирующая стенокардия, застойная сердечная недостаточность, пароксизмальные нарушения сердечного ритма).

3. Возможно, что оценка активности некоторых цитокинов (IL -6) и сывороточного неоптерина является независимым предиктором госпитальных осложнений у больных с острым инфарктом миокарда, что требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Литература

1. Богова О.Т., Чукаева И.И.. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз// Российский кардиологический журнал, 2003, №4 (42) С. 95-97.
2. Джеффри Т. Кьювин, Кейри Д. Киммельстил. Инфекционные причины атеросклероза//Международный медицинский журнал -1999, №11-12. С. 605-610.
3. Ле Рой Е. Раббани. Острые коронарные синдромы не только некроз миоцитов//Международный медицинский журнал - 2002, №10, С. 25-27.
4. Олефиренко А.Т., Орлова О.В. Клиническая иммунология сывороточного неоптерина//Лабораторная медицина, 2001, №4, С. 55-58.
5. Павликова Е. П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца//Кардиология-2003, 8,. С. 68-70.
6. Balbay Y, Tikiz H, Baptiste RJ et al. Circulation interleukin-1 beta, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, soluble ICAM-1 in patient with chronic stable angina and myocardial infarction//Angiology -2001 Feb; 52(2): 109-14.
7. Biasucci L. M., Vitelli A, Liuzzo G. et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of inhospital coronary events//Circulation. 1999; 99; 2079-2084.
8. Biasucci LM, Liuzzo G, Sperti G, Maseri A. Inflammation and acute coronary syndromes//Herz 2000, Mar; 25 (2): 108-12.
9. Biasucci LM, Santamaria M, Liuzzo G. Inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes//Minerva Cardioangiol 2002 Oct; 50 (5) : 475 — 86.
10. Garrcia-Moll X, Cocco F, Cole D, Kaski JC. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patient with unstable angina//J. Am. Coll. Cardiol. 2000, Mar 15; 35 (4), C-956-22.
11. Suzuci M, Inaba S, Nagai T, Tatsuno H, Kazatani Y. Relation of C-reactive protein and interleukin-6 to culprit coronary artery plaque size in patients with acute myocardial infarction//Am. J. Cardiol. 2003 Feb 1; 91 (3): 331-3.
12. Mueller T.F., Trosch E.H., Greussner R.W. et al. Pancreas-specific protein, serum amyloid A and neopterin (NEOP) in the diagnosis of rejection after simultaneous pancreas and kidney transplantation//Transp. Int. -1997.-10.-185-191.

Abstract

In 46 patients with acute Q-wave myocardial infarction (MI), some parameters of cell immunity (interleukins (IL) 1, 6, 10, tumor necrosis factor (TNF) alpha, serum neopterin); C-reactive protein level; virus agents (Herpes simplex, Cytomegalovirus, Chlamydia pneumoniae) - PCR reaction; IgM and IgG levels were assessed. Cell immune dysbalance — pro-inflammatory factor activation (IL 6, FNO, serum neopterin) - was observed. Most patients had persistent virus infection — mostly, by Herpes simplex. This immune dysbalance, unrelated to myocardial damage, was more severe in complicated MI clinical course (recurrent angina, congestive heart failure, paroxysmal arrhythmias).

Keywords: Coronary heart disease, viral infection, cell immunity, interleukins, serum neopterin, immunoglobulins.

Поступила 13/05-2005