

*Н.П. Митьковская, Д.С. Герасименко, Е.В. Ходосовская, Л.В. Картун*  
**Активность воспалительного ответа у пациентов с сочетанием  
острого коронарного синдрома и острого ишемического  
повреждения мозга**

*Белорусский государственный медицинский университет*

При ишемическом повреждении мозга и миокарда происходит некроз клеток, вокруг инфарктного очага формируется стойкая воспалительная реакция вследствие высвобождения в межклеточное пространство разнообразных провоспалительных медиаторов. Первичными передатчиками провоспалительного и противовоспалительного ответов являются цитокины. Цитокины стимулируют образование и высвобождение множества других вторичных медиаторов, таких как свободнорадикальные молекулы, нейропептиды, дериваты арахидовой кислоты. Количество цитокинов в крови резко возрастает у больных с ишемическими поражениями, и плазматические уровни цитокинов могут служить прогностическими критериями исхода заболевания. Лабораторные и клинические исследования показали, что существует как минимум три главных провоспалительных цитокина высвобождаемых при ишемическом повреждении: интерлейкин-1, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). ФНО- $\alpha$  наряду с интерлейкином-1 инициирует каскад провоспалительных медиаторов, цитокинов (особенно ИЛ-6), комплемента, а так же активность лейкоцитов, лимфоцитов и макрофагов, в конечном итоге формируя иммунный ответ. ИЛ-6 является одним из медиаторов острофазового ответа, при ишемии мозга связан с воспалительным его повреждением, и участвует в увеличении эндотелиальной проницаемости. Повышенная концентрация ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  коррелирует с неблагоприятным неврологическим прогнозом [1,7]. Влияние, которое ИЛ-6 оказывает на прогрессирование внутричерепного воспалительного процесса, достаточно сложное, потому что он обладает как про-так и противовоспалительным действием, а так же эффектом отрицательной обратной связи по отношению к интерлейкину-1 и ФНО- $\alpha$ .

Существует две фазы высвобождения провоспалительных медиаторов в ответ на тканевое повреждение. Среди медиаторов первой волны наиболее важными считаются интерлейкин-1 и ФНО- $\alpha$ , которые запускают следующий каскад реакций, в результате чего наступает вторая фаза цитокиновой стимуляции. ИЛ-6 высвобождается во второй фазе и становится первичным эффектором в продукции острофазовых белков, поэтому пиковая концентрация ИЛ-6 в плазме крови, достигается гораздо позже, чем у ФНО- $\alpha$ , примерно, спустя 8-24 часа. ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  стимулируют высвобождение адренкортикотропного гормона гипофизом и кортикотропин-релизинг гормона гипоталамусом, а так же, являясь эндогенными пиретиками, могут вызывать субфебрилитет [4]. Цитокины влияют на продукцию и эффективность нейротрансмиттеров и вовлечены в процесс тканевой регенерации центральной нервной системы, так как ИЛ-6 при невысоких концентрациях способен усиливать экспрессию фактора роста нерва, а ФНО- $\alpha$  инициировать глиолиз. Высокие концентрации ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  могут провоцировать усиление сердечной недостаточности из-за отрицательного

инотропного эффекта на миокард. Некоторые исследования продемонстрировали мгновенное повышение провоспалительных цитокинов в сердечной мышце, головном мозге и плазме при остром инфаркте миокарда [5].

Таким образом, роль цитокинов в организме человека многогранна и разнонаправлена. У одних и тех же медиаторов, в зависимости от концентрации, могут наблюдаться совершенно противоположные эффекты, связанные с контролем нормальной иммунологической функции, механизмами защиты организма и нормальным клеточным ростом и др. Изучение цитокинового баланса у пациентов с сочетанной острой кардиоцеребральной патологией, необходимо для оценки состояния эндогенных механизмов компенсации иммунологических расстройств при сочетанном ишемическом событии, так как оно является мощнейшим стимулятором повышения повреждающей провоспалительной цитокиновой активности.

Для оценки иммунологической составляющей в развитии сочетанной острой коронарной и цереброваскулярной патологии, была исследована динамика содержания в крови цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина 6.

Было обследовано 32 пациента с сочетанием острого коронарного синдрома и острого ишемического поражения мозговой ткани, средний возраст составил  $68,7 \pm 12,5$  лет. Первая группа сравнения включала пациентов с изолированным ишемическим инсультом в количестве 28 человек, средний возраст которых составил  $69,8 \pm 11,2$  лет. Вторая группа сравнения состояла из пациентов, поступивших с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) в количестве 16 человек, средний возраст которых составил  $66,8 \pm 11,8$  лет.

К критериям исключения из исследования относились: наличие у больных воспалительных и онкологических заболеваний, а так же тяжелые расстройства гомеостаза. Для определения содержания гормонов в сыворотке крови использовался иммуноферментный метод. Измерение оптической плотности в пробах и калибраторах, проводилось спектрофотометром STATFAX 3200.

Оптическая плотность в пробах подсчитывалась на длине волны 405 нм.

Как видно из таблицы, исходный уровень ФНО-а был самый высокий у пациентов основной группы, что является следствием сочетанного ишемического повреждения двух жизненно-важных систем организма. В группе пациентов с сочетанной кардиоцеребральной патологией и изолированным ишемическим инсультом (ИИ) уровень ФНО-а достоверно изменялся в процессе лечения, возрастая в группе сравнения и снижаясь у пациентов основной группы. Исходно интерлейкин-6 во всех группах статистически не отличался, но после лечения его концентрация в крови возросла у пациентов основной группы и группы сравнения с ИИ, причем в группе сравнения это увеличение оказалось больше, чем у пациентов с более тяжелой сочетанной патологией. В группе пациентов с ОКС не происходило статистически значимых изменений концентрации как ФНО-а, так и ИЛ-6.

Таблица. Динамика уровней ФНО-а и ИЛ-6 в крови у пациентов 3-х исследуемых групп

Показатель	ФНО- (пг/мл)		ИЛ-6 (пг/мл)	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Пациенты с острым кардиоцеребральным поражением	42,7±2,1	34,4±3,2 <sup>0</sup>	34,8±3,1	47,3±4,1 <sup>II</sup>
Пациенты с ИИ	19,3±4,5**	43,7±6,8 <sup>0</sup>	51,1±8,1	75,1±7,7 <sup>0**</sup>
Пациенты с ОКС	28,3±6,1**	38,7±7,6	43,4±4,2	39,6±3,4

Примечание: \*-достоверность различий показателей в основной группе и группе сравнения (\*-p<0,05, \*\*-p<0,01); ?-внутригрупповая достоверность различий показателей исходно при поступлении в стационар и после терапии (?-p<0,05).

Полученные результаты свидетельствуют о сохраняющем свою активность воспалительном процессе у пациентов с ишемическим повреждением головного мозга в процессе наблюдения, причем у пациентов с изолированным ИИ концентрация провоспалительного медиатора ИЛ-6 выше, чем у пациентов с сопутствующим ОКС. С учетом увеличения уровня ФНО-а в процессе терапии это может свидетельствовать о менее благоприятном неврологическом прогнозе у пациентов группы сравнения с ИИ, и возможном начале репаративных процессов у пациентов в основной группы.

В группе с сочетанной патологией установлена разнонаправленная тенденция динамики цитокинов. Так, если ФНО-а снижается, то ИЛ-6 увеличивает свою концентрацию к 7 суткам, что укладывается в рамки механизма стимуляции двухфазового высвобождения медиаторов. Вероятно, в течение этого периода у пациентов с сочетанной патологией имело место снижение воспалительной активности, индуцированной ишемическими событиями, что привело к уменьшению концентрации ФНО-а. Вследствие того, что ФНО-а синтезируется в первой фазе цитокинового выброса, изменение его концентрации в крови происходит быстрее, чем более инертного провоспалительного медиатора ИЛ-6. Таким образом, пациенты с сочетанной острой кардиоцеребральной патологией, вследствие наличия ишемического повреждения двух жизненно-важных органов, имели более высокий показатель ФНО-а при поступлении, что свидетельствует о высокой активности воспалительного ответа. В результате терапии снизилась активность провоспалительного цитокина ФНО-а, что является свидетельством благоприятного неврологического прогноза у пациентов основной группы. Увеличилась концентрации ИЛ-6 у пациентов с сочетанной острой кардиоцеребральной патологией спустя 7 суток лечения, что объясняется инертностью данного медиатора и отсроченной стимуляцией во второй фазе цитокинового выброса. Несмотря на повышение концентрации ИЛ-6 у пациентов основной группы к 7 суткам пребывания в стационаре, его концентрация оставалась ниже значений в группе сравнения с изолированным ИИ, что было связано с возможным противовоспалительным репаративным эффектом по отношению к нервной ткани.

#### Литература

1. Аракелян, А. А., Бояджян, А. С., Петрек, М. и др. Роль цитокинов при ишемическом инсульте // Клиническая медицина. 2005. № 10. С. 40 – 45.

2. Ефремов, В. В. Системная энзимотерапия острого периода ишемического инсульта // Цитокины и воспаление. 2006. Т. № 2. С. 51 – 56.
3. Chamorro, A., Hallenbeck, J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease // Stroke. 2006. Vol. 37(2). P. 291 – 293.
4. Heinrich, P.C., Castell, J.V., Andus, T. Interleukin-6 and the acute phase response // Biochemical Journal. 1990. Vol. 265. P. 621 – 636.
5. Joseph, F., Zhi-Hua, Zhang, Robert, M. Weiss, Robert B. Felder neural regulation of the proinflammatory cytokine response to acute myocardial infarction // Am J Physiol. 2004. Vol. 287. P. 791 – 797.
6. Michael, S., Patrick, K, Sebastian, J. Inflammatory gene expression in focal cortical brain ischemia: differences between rats and mice // Molecular Brain Research. 2003. Vol. 117. Issue 1. P. 1 – 7.
7. Vila, N., Castillo, J., Davalos, A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke // Stroke. 2000. Vol. 31. P. 2325 – 2329.
8. Planas, A.M., Gorina, R., Chamorro, A. Signalling pathways mediating inflammatory responses in brain ischaemia // Biochem. Soc. Trans. 2006. Vol. 34. P. 1267 – 1270.