

УДК 616.127/36-005.8-097

А.О. Аймагамбетова

Государственный медицинский университет города Семей, Республика Казахстан

ДЕЙСТВИЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Аннотация

Цитокиновой активации в патогенезе инфаркта миокарда придается большое значение. В представленном исследовании проводится изучение цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10,) у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, получающих тромболитическую терапию.

Выявлено, что у больных с инфарктом миокарда отмечается повышение активности системного воспаления, что отражается в повышении уровня провоспалительных цитокинов и снижении противовоспалительного цитокина. Быстрое снижение содержания ФНО α , IL-6 и повышение уровня IL-10 у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST свидетельствует о достоверном противовоспалительном эффекте тромболиза.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, воспаление, цитокины, тромболизис.

На протяжении последних десятилетий в структуре заболеваемости и смертности во всем мире первое место прочно занимают поражения сердечно-сосудистой системы, в том числе ИБС, включая её острые проявления [1,3,5,6], и первым в этом ряду стоит инфаркт миокарда (ИМ). В последние годы общепризнанной становится точка зрения, что наиболее реальным фактором как инициации и прогрессирования атеросклероза, так и развития его острых клинических проявлений является воспаление, а дестабилизация атеросклеротической бляшки определяется высокой активностью в ней хронического воспалительного процесса [4]. Существует целый ряд цитокинов, действие которых связано с активацией воспаления в атеросклеротической бляшке. Некоторые из них, например фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), обладают провоспалительными свойствами, действие других, в частности интерлейкин-10 (ИЛ-10), связано с противовоспалительными реакциями [7, 13]. Среди различных провоспалительных цитокинов ФНО- α обладает наиболее выраженным атерогенным действием. Степень повышения уровня ФНО- α в атеросклеротических бляшках выше, чем в неизменной сосудистой стенке и существенно повышена в бляшках, имеющих высокую активность воспаления [11]. Одним из ярких представителей провоспалительных цитокинов является интерлейкин ИЛ-6, обладающий широким диапазоном гуморальных и клеточных иммунных эффектов, связанных с воспалением и повреждением ткани. На его синтез влияют такие факторы как интерлейкин-1, ФНО- α [12]. В настоящее время доказано, что основной причиной развивающегося ИМ является тромбоз коронарных артерий, возникающий, как правило, на месте имеющейся атеросклеротической бляшки с поврежденной поверхностью. Поэтому основной патогенетический метод лечения инфаркта миокарда — это скорейшее восстановление проходимости пораженной инфаркт-связанной артерии, а также борьба с её реокклюзией [2]. На сегодня тромболитическая терапия (ТЛТ) - самый доступный путь достижения коронарной реперфузии у больных ИМ. Тромболитическая терапия успешно восстанавливает антеградный кровоток у 60-90% пациентов [9,10].

Цель исследования: Изучение провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST, получающих тромболитическую терапию.

Материал и методы: Обследованы 30 пациентов ОИМ с подъемом сегмента ST поступившие в отделе-

ние неотложной кардиологии: 24 мужчин и 6 женщин, средний возраст пациентов составил $53,7 \pm 8,3$ лет и 11 здоровых людей в том же возрастном аспекте составили контрольную группу. Диагноз ОИМ устанавливали на основании критериев, рекомендованных ВОЗ, включающих клинические данные, повышение кардиоспецифических ферментов, изменения ЭКГ с соответствующей динамикой и данных Эхо КГ. Критериями исключения служили: невозможность или нежелание дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или нарушение его протокола; пациенты с острыми воспалительными, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями. Всем больным от момента поступления (1 -3 сутки) проводилось изучение цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ - 10). Для определения цитокинов использовались наборы реактивов для ИФА цитокинов человека фирмы "Вектор - Бест" (Новосибирск). В зависимости от проводимой терапии больные были распределены на две группы: 1-я группа (n = 20) - пациенты, которым проводили тромболитическую терапию с применением эбержиназы и активизы, и 2-я группа (n = 10) - без таковой. Отсутствие тромболитической терапии было обусловлено поздней госпитализацией больных (более 12 часов от момента появления ОИМ и наличием противопоказаний). Кроме тромболитической терапии всем больным назначались антиагрегационные препараты, антикоагулянты, β -блокаторы (67,5%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (82%), нитраты (94%), антагонисты кальция (15,8%), гиполипидемические препараты (64%). Полученные данные обрабатывались с использованием программы пакета статистического анализа Excel 2000 и критерия Стюдента.

Результаты и обсуждение: Как показали результаты проведенного исследования, у больных с ОИМ в первые сутки заболевания отмечается значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе (табл.). Наши данные согласуются с результатами других исследователей, отмечавших повышение уровня провоспалительных цитокинов в первые сутки заболевания [7,8].

Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α значительно низкие в 1-й группе ($p < 0,005$) на фоне тромболитической терапии, при сравнении с больными 2-й группы. Уровень ИЛ-10 у пациентов 1-й группы ($p < 0,005$) достоверно превышал таковой показатель, чем во 2-й группе. Нами не обнаружено достоверной прогностической значимости уровней ИЛ-1 β .

Таблица

Содержание цитокинов у больных с ОИМ в зависимости от проводимой терапии.

Цитокин	Контроль (n - 11)	1-я группа (n - 20)	2-я группа (n - 10)
ФНО-α пг/мл	2,68 ± 1,5	10,9 ± 2,13*	15,03 ± 1,5*
IL-1β пг/мл	1,02 ± 0,4	2,08 ± 0,67	2,14 ± 1,1
IL-6 пг/мл	5,85 ± 3,4	15,82 ± 2,46*	50,12 ± 14,07*
IL-10 пг/мл	7,3 ± 3,5	65,57 ± 14,58**	51,92 ± 15,2**

Примечание: * - достоверность между 1,2 группами группой контроля (P<0,001),

** - достоверность между 1,2 группами и группой контроля (P<0,005)

Таким образом, подобная взаимосвязь процессов воспаления и тромбообразования позволяет объяснить механизм, в соответствии с которым антитромботическая терапия оказывает также и противовоспалительный эффект у больных с ОИМ. В нашем исследовании отмечено сниженное содержание провоспалительных цитокинов у больных 1-й группы, которым проводилась тромболитическая терапия при сравнении со 2-ой группой, что является свидетельством быстрого уменьшения воспалительного компонента.

Выводы:

1. У больных с ОИМ отмечено повышение активности системного воспаления, что отражается в повышении уровней маркеров воспаления провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-6.
2. Сниженное содержание концентраций ФНО-α, ИЛ-6 у больных получивших ТЛТ свидетельствует об эффективности тромболитической, что проявляется в подавлении системного воспаления.
3. Определение концентраций про- и противовоспалительных цитокинов у больных ИМ может быть использовано в качестве дополнительного диагностического критерия, который будет способствовать более точной оценке эффективности тромболитической и антитромботической терапии.

Литература:

1. Арутюнов, Г.П. Неосложненный острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Современные стандарты диагностики и лечения. / Г.П. Арутюнов, А.В. Розанов // Сердце 2005. - Т. 4, №2. - С. 60-71.
2. Лупанов, В.П. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ИБС. Сердце: журнал для практикующих врачей, 2002, Том 1, №6, с. 294-305.
3. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России / Р.Г. Оганов,

Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002. - №3. - С. 4-8.

4. Талаева Т.В., Амосова Е.Н., Братусь В.В. Механизмы инициации острого коронарного синдрома: роль модифицированных липопротеинов как аутоантигенного фактора // Укр. кардиол. журнал. - 2006. - № 5. - С. 18-24.

5. Чазов, Е.И. Российская кардиология на пороге XXI века / Е.И. Чазов // Кардиология-99: сб. науч. тр. М. 1999. - С. 10-15.

6. Чазов, Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечнососудистых заболеваний / Е.И. Чазов // Терапевтический архив 2002. - № 9. - С. 5-8.

7. Frostegard J., Ulfgaen A.K., Nyberg P. Cytokine expression in Advanced human atherosclerotic plaque: dominance of pro-inflammatory (Th 1) and macrophage-stimulating cytokines // Atherosclerosis. — 1999. — Vol. 145, № 1. — P. 33-34.

8. Neumann F.Z., Marx N., Gawas M. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets // Circulation. — 1997. — Vol. 95, № 10. — P. 2387-2394.

9. Schwarz ER; Schaper J, vom Dahl J et al; Myocyte degeneration and Cell death in hibernating human myocardium. J Am Coll Cardiol 27:1577- 85,1996.

10. Scialoja R, Leoncini M, Canizzaro G et al. Predicting revascularization outcome in*, patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction (data from SERMINATOR study). Am J Cardiol 2002; 89 (Iss.12): 1369-73.

11. Sun M., Oparsky M.A., Steward D.Z. Temporal response and localization of integrins b 1 and b 3 in the heart after myocardial infarction // Circulation. — 2003. — Vol. 107, № 7. — P. 1046-1052.

12. Von der Thusen H., Kuiper J., Van Berkel T.J.C., et al. // Pharmacol. Rev.- 2003.- Vol.55.- № 1.-P.133-166.

13. Zarma J., Laan C.A., Alam S. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndrome // Circulation. — 2002. — Vol. 105, № 18. — P. 2166-2171.

Тұжырым**ST СЕГМЕНТІНІҢ КӨТЕРІЛУІМЕН ЖҮРЕТІН ЖЕДЕЛ МИОКАРД ИНФАРКТЫ КЕЗІНДЕГІ ЦИТОКИНДІК СТАТУСҚА ТРОМБОЛИТИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ ТИГІЗЕТІН ӘСЕРІ****А.О. Аймағамбетова**

Қазіргі таңда миокард инфарктінің патогенезіндегі цитокиндер белсенділігіне көп көңіл бөлінеді. Бұл жұмыста ST сегментінің көтерілуімен жүретін жедел миокард инфарктына шалдыққан науқастарда (IL-1β, IL-6, IL-10, ФНОα) цитокиндердің зерттеулері жүргізіледі. Зерттеу нәтижесінде анықталған қабынуға қарсы цитокиндің төмендеуі және қабыну шақыратын цитокиндердің жоғарлауы миокард инфарктына шалдыққан науқастарда жүйелі қабынудың белсенділігінің артуы көрсетеді. IL-6, ФНОα төмендеуі және IL-10 жоғарлауы тромболитистің қабынуға қарсы жақсы әсер ететіндігін дәлелдейді.

Summary**ACTION OF THROMBOLYTIC THERAPY ON CYTOKINE ST STATUS OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION****A.O. Aimagambetova**

Cytokine's activation in pathogenesis of myocardial infarction attaches great importance. In the present study, conducted the study of cytokines (IL-1β, IL-6, IL-10, ФНОα) in patients with acute myocardial infarction with elevation ST receiving thrombolytic therapy. Revealed that in patients with myocardial infarction emphasized expansion in systemic inflammation, that is reflected in increasing levels of pro-inflammatory cytokines and reduced inflammatory cytokine. The rapid reduction of IL-6, ФНОα and increases to IL-10 patients with acute myocardial infarction with elevation ST shows authentic anti-inflammatory effect of thrombolysis.