

УДК 616.132.2-008.64-002:577.112

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-260–268

Для цитирования: Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В., Хардикова С.А. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 260–268.

## Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии

Чумакова С.П.<sup>1</sup>, Уразова О.И.<sup>1</sup>, Шипулин В.М.<sup>2</sup>, Новицкий В.В.<sup>1</sup>, Хардикова С.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – определить характер изменений цитокинового профиля крови при формировании системной воспалительной реакции (СВР) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с разными темпами развития заболевания после коронарного шунтирования с применением искусственного кровообращения (ИК).

**Материал и методы.** Обследованы больные с медленно прогрессирующей ИБС (20 человек) и быстро прогрессирующей ИБС (20 человек). У больных ИБС до операции и через 6 и 24 ч после оперативного вмешательства оценивали концентрацию цитокинов – интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  в плазме крови методом иммуноферментного анализа.

**Результаты исследования** показали, что до операции у больных ИБС обеих групп отмечалось повышение плазменной концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\alpha$ . При этом в случае медленного прогрессирования заболевания концентрация IL-4 в крови сохранялась в пределах нормы, в то время как при быстро развивающейся ИБС обнаруживалось максимально выраженное увеличение содержания провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-1 $\alpha$ ) цитокинов в крови и соотношения IL-1 $\alpha$ /IL-1 $\beta$ . После коронарного шунтирования у больных ИБС с длительным анамнезом заболевания отмечалось увеличение содержания IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-4 при нормализации концентрации IL-6 в крови; у пациентов с коротким периодом развития ИБС – рост концентрации IL-1 $\alpha$ , высокое содержание IL-6 при сохраняющемся без изменений уровне IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-4 и отрицательной динамике концентрации TNF- $\alpha$  в плазме крови.

Таким образом, при длительном течении ИБС выполнение операции в условиях ИК вызывает формирование СВР, свойственной острому воспалению, и координированный противовоспалительный ответ, а при коротком периоде коронарной болезни – СВР, характерную для хронического воспаления, и некоординированный противовоспалительный ответ.

**Ключевые слова:** цитокины, системная воспалительная реакция, ишемическая болезнь сердца, искусственное кровообращение.

✉ Чумакова Светлана Петровна, e-mail: Chumakova\_S@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хирургическое лечение ишемической болезни сердца (ИБС) с многососудистым поражением коронарного русла невозможно представить без применения искусственного кровообращения (ИК). При этом использование ИК рассматривается в качестве основной причины развития системной воспалительной реакции (СВР) у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде. Подобный ответ организма на перфузию вызван контактом крови с чужеродными поверхностями экстракорпорального контура и активацией системы комплемента, травматизацией форменных элементов крови в турбулентном потоке, ишемией и реперфузией тканей, гипероксией и гипотермией, транслокацией эндотоксинов в кровь через ишемизированную стенку кишечника на фоне централизации кровотока, а также повреждением тканей операционного поля [1–4].

В совокупности эндотоксины, компоненты комплемента, прооксиданты и погибшие клетки запускают системный воспалительный ответ с высвобождением большого количества медиаторов, среди которых ведущую роль играют цитокины, индуцирующие дополнительный каскад гуморальных и клеточных реакций [1, 5–7]. Между тем СВР может протекать либо субклинически в виде «медиаторной бури», либо манифестировать в виде синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [7]. Последний характеризуется сочетанием двух или более признаков из числа следующих: 1) температура тела более 38 °С или менее 36 °С; 2) частота сердечных сокращений более 90 ударов/мин; 3) частота дыхания более 20 в минуту или артериальная гипокания менее 32 мм рт. ст.; 4) лейкоцитоз более  $12 \times 10^9/\text{л}$  или лейкопения менее  $4 \times 10^9/\text{л}$ , или наличие в лейкоцитарной формуле более 10% незрелых форм нейтрофилов. Однако существует мнение, что в кардиохирургии вышеуказанные критерии ССВО не отражают истинного состояния организма пациента в послеоперационном периоде и поэтому требуют уточнения [8].

Наиболее опасным осложнением ССВО является развитие полиорганной недостаточности вследствие распространенного повреждения сосудистого эндотелия лейкоцитами, активированными в кровотоке при действии цитокинов и других медиаторов воспаления [3, 7]. Данное обстоятельство в комплексе с современными возможностями антицитокиновой терапии демонстрирует актуальность получения достоверных знаний о закономерностях изменения цитокинового профиля крови у больных после опера-

ций с ИК. Наряду с этим анализ современной литературы обнаружил разногласие сведений о характере изменений цитокинопродукции после коронарного шунтирования. Сообщается как о повышении концентрации интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  в раннем послеоперационном периоде, так и о снижении содержания указанных цитокинов в крови [1, 2, 4, 9]. Показана также (но не объяснена) зависимость кинетики TNF- $\alpha$  от его дооперационной концентрации в крови: при исходно высоких показателях уровня TNF- $\alpha$  наблюдается отрицательная динамика цитокина, при нормальном содержании до операции – положительная [9].

Таким образом, данные литературы о роли цитокинов в патогенезе постперфузионной СВР достаточно противоречивы, исходя из чего возникает предположение о существовании нескольких вариантов развития СВР, реализация одного из которых в данном конкретном случае может определяться особенностями дооперационного статуса пациента. Поскольку генез ИБС и атеросклероза в целом сопряжен с субклинической СВР (увеличение в крови концентрации С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления) [7, 10, 11], то не исключено, что темпы прогрессирования (или длительность) коронарной патологии может влиять на состояние иммунной системы до операции и характер реагирования организма во время ИК.

Цель исследования – определить характер изменений цитокинового профиля крови (IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) при формировании системной воспалительной реакции после коронарного шунтирования с применением искусственного кровообращения у больных ИБС в зависимости от продолжительности заболевания – с медленно и быстро прогрессирующей ИБС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 40 больных (34 мужчины и 6 женщин) в возрасте 45–67 лет (средний возраст  $(55,31 \pm 1,23)$  лет), страдающих ИБС и перенесших операцию коронарного шунтирования с использованием ИК. Реваскуляризация миокарда проводилась в условиях нормотермии и кристаллоидной кардиopleгии («Кустодиол», Германия) с применением аппаратов ИК роликового типа производства Gambro (Швеция) и одноразовых мембранных оксигенаторов Baxter (США). Критериями исключения из исследования считали проведение у пациентов продленного ИК, выполнение сочетанных операций и отказ от исследования.

Пациенты были распределены на две группы в зависимости от продолжительности ИБС с момента клинической верификации заболевания: с медленно прогрессирующей ИБС (20 человек, длительность ИБС более 5 лет) и с быстро прогрессирующей ИБС (20 человек, длительность заболевания 5 лет и менее). В общей популяции больных продолжительность ИБС варьировала от 8 мес до 17 лет. Больные двух групп сравнения были сопоставимыми по возрасту и полу,

функциональному классу стенокардии (III–IV), длительности ИК, продолжительности ишемии миокарда, характеру сопутствующей патологии и частоте случаев интраоперационного введения преднизолона (табл. 1). В контрольную группу вошли 16 практически здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группами больных ИБС, не страдающих патологией кардиоваскулярной системы, а также заболеваниями других систем органов в стадии обострения.

Т а б л и ц а 1

Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца до и во время операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения			
Показатель		Пациенты с медленно прогрессирующей ИБС	Пациенты с быстро прогрессирующей ИБС
Количество больных		20	20
Возраст, лет ( $M \pm m$ )		56,13 $\pm$ 1,71	53,36 $\pm$ 2,61
Длительность заболевания, лет ( $M \pm m$ )		7,88 $\pm$ 1,39	3,10 $\pm$ 0,72 $p < 0,05$
Функциональный класс стенокардии, % (абс.)	II	5 (1)	10 (2)
	III	80 (16)	70 (14)
	IV	15 (3)	20 (4)
Недостаточность кровообращения (по NYHA), % (абс.)	I ст.	55 (11)	60 (12)
	II ст.	45 (9)	40 (8)
Гипертоническая болезнь, % (абс.)		95 (19)	100 (20)
Сахарный диабет 2-го типа, % (абс.)		15 (3)	15 (3)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, % (абс.)		35 (7)	50 (10)
Заболевания легких, % (абс.)		20 (4)	20 (4)
Заболевания мочевыделительной системы, % (абс.)		15 (3)	20 (4)
Хроническая венозная недостаточность, % (абс.)		15 (3)	20 (4)
Длительность ИК, мин ( $M \pm m$ )		102,19 $\pm$ 7,62	115,33 $\pm$ 10,05
Длительность ишемии миокарда, мин ( $M \pm m$ )		61,06 $\pm$ 4,65	64,22 $\pm$ 6,81
Преднизолон во время операции, % (абс.)		35 (7)	30 (6)

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2:  $p$  – уровень статистической значимости различий между группами больных.

Материалом исследования служила гепаринизированная (50 Ед/мл) венозная кровь. В плазме крови определяли концентрацию цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов для IL-4, IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  (ООО «Протеиновый контур», Россия) и для IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$  (ООО «Цитокин», Россия). Кроме того, вычисляли отношение содержания IL-1 $\alpha$  к концентрации IL-1 $\beta$  в крови (соотношение IL-1 $\alpha$ /IL-1 $\beta$ ). У больных ИБС все исследования проводились непосредственно до операции, через 6 и 24 ч после ее завершения.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 8.0. Для каждой выборки вычисляли  $M$  – среднее арифметическое и  $m$  – ошибку среднего. Для проверки гипотезы о нормальном законе распределения использовался тест Шапиро – Уилка. Про-

верку гипотезы о равенстве средневыборочных величин проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок и непараметрических критериев Манна – Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для зависимых выборок). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . В объединенной выборке больных рассчитывали коэффициент корреляция Спирмена, который считали статистически значимым при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных показал, что концентрация IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  в крови у больных ИБС в предоперационном периоде была повышенной вне зависимости от продолжительности коронарной болезни (табл. 2). Известно, что потенциаль-

ными триггерами секреции провоспалительных цитокинов и развития субклинической СВР при атеросклерозе являются циркулирующие иммунные комплексы «липопротеин – антитело», инфектогены (*Chlamydia pneumoniae*, цитомегаловирус, вирус простого герпеса), высокое напряжение сдвига в кровеносных сосудах и др. [10–12]. Кроме того, сердечная недостаточность, осложняющая течение ИБС, вызывают гипоксию многих тканей организма, в условиях которой некоторые клетки, включая кардиомиоциты, продуцируют провоспалительные цитокины [7].

Примечательно, что у пациентов с быстро прогрессирующей ИБС содержание TNF- $\alpha$  и

IL-6 в крови до операции превышало аналогичные показатели у лиц с медленно развивающимся заболеванием (табл. 2). Учитывая, что тяжесть стенокардии в сравниваемых группах пациентов была сопоставимой (в среднем III функциональный класс, см. табл. 1) при разной продолжительности болезни, то активность атерогенеза у них, очевидно, тоже отличалась. По всей видимости у больных с коротким периодом формирования коронарного атеросклероза интенсивность атеросклеротического процесса была более выраженной, чем и объясняется высокое содержание TNF- $\alpha$  и IL-6 в их крови (см. табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Содержание цитокинов в плазме крови у кардиохирургических пациентов с медленно и быстро прогрессирующей ишемической болезнью сердца, $M \pm m$							
Показатель	Здоровые доноры	Пациенты с медленно прогрессирующей ИБС			Пациенты с быстро прогрессирующей ИБС		
		до операции	через 6 ч	через 24 ч	до операции	через 6 ч	через 24 ч
IL-1 $\beta$ , пкг/мл	15,16 $\pm$ 1,77	77,25 $\pm$ 11,71 $p_k < 0,001$	81,50 $\pm$ 13,83 $p_k < 0,001$	110,25 $\pm$ 18,17 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$	62,00 $\pm$ 16,40 $p_k < 0,01$	69,25 $\pm$ 16,15 $p_k < 0,001$	68,38 $\pm$ 13,03 $p_k < 0,001$
IL-1 $\alpha$ , пкг/мл	22,70 $\pm$ 3,27	223,82 $\pm$ 68,85 $p_k < 0,01$	676,59 $\pm$ 120,10 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,01$	418,05 $\pm$ 82,40 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$	387,73 $\pm$ 67,04 $p_k < 0,001$	1134,16 $\pm$ 172,61 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,01$	484,45 $\pm$ 58,83 $p_k < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Соотношение IL-1 $\alpha$ /IL-1 $\beta$	1,84 $\pm$ 0,37	2,18 $\pm$ 0,61	10,50 $\pm$ 3,52 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,01$	3,43 $\pm$ 0,96 $p_2 < 0,05$	4,03 $\pm$ 0,75 $p_k < 0,05$	14,20 $\pm$ 4,37 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$	6,94 $\pm$ 2,08 $p_k < 0,01$
IL-4, пкг/мл	5,18 $\pm$ 1,08	15,11 $\pm$ 4,46	71,61 $\pm$ 22,11 $p_k < 0,05$	22,72 $\pm$ 9,85	37,45 $\pm$ 10,33 $p_k < 0,01$	26,42 $\pm$ 8,86 $p_1 < 0,05$	31,73 $\pm$ 12,34
IL-6, пкг/мл	7,40 $\pm$ 1,48	39,47 $\pm$ 10,91 $p_k < 0,01$	19,78 $\pm$ 7,67	19,10 $\pm$ 5,76 $p_1 < 0,05$	52,79 $\pm$ 13,86 $p_k < 0,01$	65,70 $\pm$ 15,30 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,01$	48,85 $\pm$ 14,40 $p_k < 0,001$
IL-8, пкг/мл	12,13 $\pm$ 1,57	28,25 $\pm$ 5,16 $p_k < 0,01$	31,30 $\pm$ 3,86 $p_k < 0,001$	41,80 $\pm$ 5,44 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$	31,25 $\pm$ 6,13 $p_k < 0,05$	25,25 $\pm$ 3,93 $p_k < 0,01$	19,14 $\pm$ 2,53 $p_k < 0,05$ $p_1 < 0,01$
TNF- $\alpha$ , пкг/мл	13,06 $\pm$ 2,47	76,07 $\pm$ 18,37 $p_k < 0,01$	278,82 $\pm$ 76,29 $p_k < 0,001$	194,40 $\pm$ 66,58 $p_k < 0,001$	166,34 $\pm$ 23,14 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$	102,46 $\pm$ 18,95 $p_k < 0,001$	79,47 $\pm$ 12,53 $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$

Примечание.  $p_k$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров;  $p_1$  – у больных ИБС до операции;  $p_2$  – у больных ИБС через 6 ч после операции;  $p$  – между группами больных ИБС.

Показано, что плазменная концентрация TNF- $\alpha$  и IL-6 повышается уже на ранних этапах развития атеросклероза и нарастает по мере утяжеления процесса, но гиперсекреция провоспалительных цитокинов при сердечной патологии не сопровождается адекватным повышением продукции их функциональных антагонистов (IL-10, TGF- $\beta$ ) [7, 11]. Подобная закономерность, вероятнее всего, свойственна пролонгированному развитию заболевания, поскольку у больных, страдающих медленно прогрессирующей ИБС, профицит IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  до операции, действительно, сочетался с нормальным содержанием

IL-4 и умеренным увеличением концентрации IL-1 $\alpha$  в крови (см. табл. 2). При быстротечном развитии коронарного атеросклероза формируется иной цитокиновый профиль крови: у пациентов с быстрым развитием ИБС более выраженная СВР (по уровню TNF- $\alpha$  и IL-6 в крови) сочеталась с повышением плазменной концентрации IL-4 и IL-1 $\alpha$  (см. табл. 2). В данном случае высвобождение противовоспалительных цитокинов в кровь можно рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на чрезмерную продукцию провоспалительных TNF- $\alpha$  и IL-6. Между тем реализация данного механизма у пациентов с быстро прогрессирующей

ИБС, вероятно, характеризовалась низкой эффективностью, поскольку повышение концентрации TNF- $\alpha$  в крови было 12-кратным, а содержания IL-4 – только 7-кратным (см. табл. 2).

Учитывая способность IL-1ra блокировать рецепторы для IL-1 $\beta$  [6, 7], для оценки суммарного эффекта этих медиаторов целесообразно рассчитывать соотношение IL-1ra/IL-1 $\beta$ . Оказалось, что именно по этому показателю больные с медленно прогрессирующей ИБС и здоровые доноры были сопоставимыми; у пациентов с быстрым прогрессированием ИБС данный коэффициент превышал норму (см. табл. 2). Следовательно, значение соотношения IL-1ra/IL-1 $\beta$ , близкое к двукратному, может служить признаком сбалансированности цитокиновой сети и, возможно, определяется различным аффинитетом рецептора к своим лигандам – IL-1ra и IL-1 $\beta$ . Так, обнаружено поэтапное взаимодействие IL-1-рецептора с лигандами. В молекуле агониста IL-1 $\alpha$  и антагониста IL-1ra) выявлен общий сайт, который непосредственно взаимодействует с рецептором при первичном связывании, а дальнейший контакт требует наличия второго сайта, найденного у агонистов [6].

Интересно, что концентрация IL-1ra в крови и соотношение IL-1ra/IL-1 $\beta$  у пациентов с ИБС в предперфузионном периоде не зависели от плазменного уровня IL-1 $\beta$ , а положительно коррелировали с функциональным классом стенокардии ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,01$  и  $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$  соответственно), что может быть следствием усугубляющейся гипоксии миокарда. Последняя реализуется учащением приступов стенокардии и формирует стресс-реакцию, инициирующую продукцию белков острой фазы. Установлено, что С-реактивный белок в большей степени стимулирует наработку IL-1ra макрофагами, нежели провоспалительного IL-1 $\beta$ . Кроме того, индукторами синтеза IL-1ra, помимо IL-1 $\alpha$ , являются TNF- $\alpha$  и IL-4 [6]. Поскольку у больных с быстро прогрессирующей ИБС регистрировался наибольший уровень TNF- $\alpha$  и IL-4 в крови до операции, то рост концентрации IL-1ra и величины IL-1ra/IL-1 $\beta$  у данной категории пациентов вполне закономерен и подтверждается наличием прямой зависимости между уровнем TNF- $\alpha$  и соотношением IL-1ra/IL-1 $\beta$  в крови ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ).

После оперативного вмешательства у больных ИБС обеих групп исследования отмечались хронологически различные изменения концентрации цитокинов в крови: TNF- $\alpha$ , IL-4 и IL-1ra – уже через 6 ч, а IL-1 $\beta$  и IL-6 – только через 24 ч после операции (см. табл. 2). Это связано с тем, что TNF- $\alpha$  по кинетике опережает IL-1 $\beta$ , а для IL-6 характерна

еще более медленная динамика продукции [6, 7]. Между тем характер изменений цитокинового профиля крови у пациентов в первые послеоперационные сутки имел ярко выраженные особенности в зависимости от длительности основного заболевания. У пациентов с медленно прогрессирующей ИБС в первые сутки после операции отмечалось повышение содержания IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-1ra и IL-1ra/IL-1 $\beta$  и, напротив, нормализация концентрации IL-6 в крови (см. табл. 2).

Рост концентрации IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в крови после операции с ИК у больных данной группы вполне укладывается в понятие о СВР, индуцированной хирургическим вмешательством, и вызвано агрессивными факторами интраоперационного периода (активацией комплемента, травмой клеток крови, ишемией миокарда, эндотоксинемией), которые стимулируют наработку IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Оба цитокина, особенно IL-1 $\beta$ , опосредуют активацию синтеза IL-8 [1, 6, 7], что у больных с медленно прогрессирующей ИБС подтверждалось положительной корреляцией между концентрациями IL-1 $\beta$  и IL-8 в крови через 6 и 24 ч после операции ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,001$  и  $r = 0,59$ ;  $p < 0,001$  соответственно) и увеличением IL-8 после перфузии.

Ответной реакцией на повышение концентрации IL-1 $\beta$  в крови при формировании СВР является избыточная секреция IL-1ra [7], основными продуцентами которого при активном воспалении являются нейтрофилы [6]. Важно отметить, что уровень IL-1ra и величина IL-1ra/IL-1 $\beta$  в крови у пациентов через 24 ч после операции коррелировали с длительностью ИК ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,60$ ;  $p < 0,01$  соответственно) и временем ишемии миокарда ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,05$  и  $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$  соответственно), что позволяет думать о миокардиальном происхождении IL-1ra или его индукторов, в частности TNF- $\alpha$ . Так, профицит TNF- $\alpha$  в крови обнаруживается уже в момент реперфузии сердечной мышцы, а его максимум – сразу после завершения ИК [4]. Кроме того, опираясь на полученные нами данные, на обоих этапах постперфузионного периода у больных ИБС имела место прямая связь между концентрацией TNF- $\alpha$  и IL-4 в крови ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,01$  через 6 ч и  $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$  через 24 ч после операции), которую можно интерпретировать как способность TNF- $\alpha$  индуцировать синтез IL-4, в то время как по данным литературы IL-4, напротив, угнетает образование TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 [6]. Вероятно, именно поэтому у больных с медленно прогрессирующей ИБС повышение содержания IL-4 в крови после операции сопровождалось снижением уровня IL-6 до нормы (см. табл. 2).

Очевидно, при адекватном иммунном ответе на хирургическую травму гиперсекреция TNF- $\alpha$  должна вызывать усиление синтеза IL-4, представляя собой связующее звено между про- и противовоспалительным началом и приводя цитокиновую сеть в равновесие. В целом цитокиновый фон с избытком IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  и без значимого повышения содержания IL-6 характерен для острого воспалительного процесса [6], что при системной активации лейкоцитов в кровотоке может вызвать повреждение эндотелия и, как следствие, полиорганную недостаточность. У пациентов с быстро прогрессирующей ИБС в первые сутки после операции цитокиновый профиль крови характеризовался сохранением исходно высоких концентраций IL-1 $\beta$  и IL-8, снижением содержания TNF- $\alpha$  (не достигая нормы) и IL-4 (до нормы), более значимым, чем у больных с длительным течением ИБС, приростом уровней IL-1ra, IL-1ra/IL-1 $\beta$  и IL-6 (см. табл. 2).

Отсутствие ожидаемой после ИК положительной динамики IL-1 $\beta$  у этой категории больных при наличии триггеров СВР и сопоставимости параметров перфузии может обуславливаться дисбалансом внутриклеточных процессов генерации молекул системы IL-1 (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-1ra). Регуляция образования последних осуществляется не только на уровне экспрессии гена *IL1*, но и за счет влияния IL-1-превращающего фермента, который относится к семейству сериновых протеаз и катализирует отщепление от транслоцированной последовательности белка сигнального мотива, позволяющего проходить ему через мембрану клетки. Таким образом, формируется внутриклеточный пул IL-1, который затем может быть экспрессирован на поверхности макрофага в виде IL-1 $\alpha$  — мембранной формы IL-1, либо секретирован в окружающую среду в виде IL-1 $\beta$  или IL-1ra [6, 7].

Учитывая, что у больных с быстро прогрессирующей ИБС отсутствие изменений концентрации IL-1 $\beta$  после операции сочеталось с 4-кратным увеличением содержания IL-1ra в крови, в то время как у пациентов в группе сравнения уровень IL-1 $\beta$  повышался в ассоциации с 3-кратным увеличением концентрации IL-1ra (см. табл. 2), можно думать, что стабильность послеоперационного содержания IL-1 $\beta$  может быть связана с внутриклеточным депонированием молекул IL-1 и (или) переориентацией синтетических процессов на генерацию IL-1ra.

Наряду с сохранением высокого содержания IL-1 $\beta$  в крови после перфузии, уровень IL-8 у

больных с быстро прогрессирующей ИБС тоже варьировал в пределах дооперационных значений, очевидно, по причине обнаруженной нами положительной корреляции уровней IL-1 $\beta$  и IL-8 в крови в этот период (см. выше). Более того, концентрация TNF- $\alpha$  в крови у этих пациентов после хирургического вмешательства даже снижалась, хотя и не достигала нормы. Уменьшение содержания данного медиатора в циркуляции при наличии его индукторов может быть вызвано гиперпродукцией растворимых рецепторов к TNF- $\alpha$ , которые служат «ловушками» цитокина [6]. Так, показана тенденция к снижению концентрации TNF- $\alpha$  в крови у пациентов через 48 ч после коронарного шунтирования с ИК на фоне реципрокного изменения количества растворимых рецепторов цитокина [9].

Очевидно, у пациентов с быстро прогрессирующей ИБС перед коронарным шунтированием цитокиновая сеть функционирует в более напряженном состоянии: плазменный уровень TNF- $\alpha$  был выше, чем в группе сравнения, а концентрация IL-4 в крови и соотношение IL-1ra/IL-1 $\beta$  превышали норму (см. табл. 2). Вероятно, реактивность иммунной системы при быстротечном развитии коронарного атеросклероза отличается от таковой на фоне пролонгированного течения патологии. По всей видимости у пациентов с быстро прогрессирующей ИБС реваскуляризация миокарда в условиях ИК провоцирует более интенсивную стресс-реакцию, чем при медленном развитии заболевания.

Так, для больных ИБС с более тяжелым течением и коротким анамнезом заболевания установлено истощение надпочечникового аппарата (дефицит кортизола) и стресс-лимитирующих систем организма (антиоксидантной системы, пролактина) [13]. В условиях пониженного адаптационного потенциала организма мощный раздражитель может индуцировать срыв защитно-приспособительных механизмов и формирование неадекватных стрессору реакций.

К одним из центральных медиаторов стресса относится IL-6 [14], который у пациентов с быстро прогрессирующей ИБС становится ведущим провоспалительным цитокином в патогенезе послеоперационной СВР (см. табл. 2). Известно, что IL-6 способен угнетать продукцию IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , завершая процессы воспаления в очаге, а также стимулировать образование белков острой фазы и растворимых рецепторов для TNF- $\alpha$  [6, 9]. Подобный механизм мог быть причиной снижения в постперфузионном периоде свободной концентрации TNF- $\alpha$  у больных с быстро

прогрессирующей ИБС (см. табл. 2), детерминируя тем самым угнетение синтеза ИЛ-4, что подтверждается положительной корреляцией между содержанием этих цитокинов в плазме крови после ИК (см. выше). Кроме того, отсутствие заметного увеличения содержания ИЛ-4, сопоставимого с повышением плазменной концентрации провоспалительных цитокинов, у пациентов данной группы после коронарного шунтирования может отражать также дефицит клеток-продуцентов цитокина (Th2) и (или) их неспособность отвечать на развитие СВР (Т-клеточная анергия), что формирует иммунную недостаточность [2].

Отрицательная динамика ИЛ-4 в послеоперационном периоде, по всей видимости, обуславливает сохранение содержания ИЛ-6 в крови на высоком уровне, так как ИЛ-4 способен ингибировать синтез ИЛ-6 [6]. В целом гиперсекреция ИЛ-6 при незначительной динамике ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  формирует цитокиновый фон хронического воспаления, что в сочетании с избытком ИЛ-1 $\alpha$  может способствовать переходу СВР в синдром компенсаторного противовоспалительного ответа, опасный развитием инфекционных осложнений [7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных ИБС до операции определяется субклиническая СВР (повышение содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF- $\alpha$  в крови), которая при медленном прогрессировании заболевания с умеренной активностью атерогенеза не компенсируется сопоставимым увеличением концентрации ИЛ-4. Быстрое развитие ИБС при более высокой активности атеросклеротического процесса сопровождается максимально выраженным повышением плазменной концентрации как провоспалительных медиаторов TNF- $\alpha$  и ИЛ-6, так и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-1 $\alpha$ , а также увеличением соотношения ИЛ-1 $\alpha$ /ИЛ-1 $\beta$ . После коронарного шунтирования в условиях ИК у больных ИБС формируется постперфузионная СВР, которая у лиц с длительным анамнезом заболевания характеризуется медиаторным ответом, свойственным острому воспалению, и координированной противовоспалительной реакцией (повышением уровня ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-4), а у пациентов с коротким периодом развития ИБС – цитокиновым фоном, характерным для хронического воспаления, и некоординированным противовоспалительным ответом (выраженное повышение концентрации ИЛ-1 $\alpha$  при снижении содержания ИЛ-4 сравнительно с периодом до операции).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии финансовой поддержки при проведении исследований.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенная работа соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. От лиц, участвующих в исследовании, получено информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 19 от 31.05.2014 г.).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Головкин А.С., Матвеева В.Г., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.А., Григорьев Е.В. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения // Цитокины и воспаление. 2015; 14 (2): 48–55.
2. Golovkin A.S., Matveeva V.G., Khutornaya M.V., Ponasenko A.V., Shukevich D.L., Grigor'ev E.V. Rol' syvorotochnykh tsitokinov v patogeneze sistemnogo vospalitel'nogo otveta posle aortokoronarnogo shuntirovaniya v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya [The role of serum cytokines in the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome after on-pump coronary artery bypass grafting] // *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation*. 2015; 14 (2): 48–55 (in Russian).
3. Justus G., Walker C., Rosenthal L.M., Berger F., Miera O., Schmitt K.R.L. Immunodepression after CPB: Cytokine dynamics and clinics after pediatric cardiac surgery – A prospective trial // *Cytokine*. 2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28411047> DOI: 10.1016/j.cyto.2017.03.017.
4. Sabzi F., Faraji R. Uncontrolled systemic inflammatory response syndrome by cardiopulmonary bypass // *West. Indian. Med. J.* 2016; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27617582> DOI: 10.7727/wimj.2015.389.
5. Шумаков В.И., Сускова В.С., Ермакова А.П., Людоговская С.П. Состояние иммунной системы у кардиохирургических больных при искусственном кровообращении // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2003; 3: 41–45.

- Shumakov V.I., Suskova V.S., Ermakova L.P., Lyudogovskaya S.P. Sostoyanie immunnogo sistema v kardiokhirurgicheskikh bol'nykh pri iskusstvennom krovoobrashchenii [The state of the immune system in cardiosurgical patients with cardiopulmonary bypass] // *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2003; 3: 41–45 (in Russian).
5. Новицкий В.В., Чумакова С.П., Шипулин В.М., Уразова О.И., Евтушенко О.М., Перевозчикова Т.В., Сулова Т.Е., Емельянова Т.В. Взаимосвязь цитокинов и факторов бактерицидности нейтрофилов у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2006; 6: 13–18.
  - Novitskiy V.V., Chumakova S.P., Shipulin V.M., Urazova O.I., Evtushenko O.M., Perevozchikova T.V., Suslova T.E., Emel'yanova T.V. Vzaimosvyaz' tsitokinov i faktorov bakteritsidnosti neytrofilov u bol'nykh, operirovannykh v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya [The interconnection between cytokines and the factors of bactericidal action of neutrophils in patients operated on under the conditions of cardiopulmonary bypass] // *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006; 6: 13–18 (in Russian).
  6. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011: 600.
  - Khaitov R.M., Yarilin A.A., Pinegin B.V. Immunologiya [Immunology]. M.: GOETAR-Media Publ., 2011: 600 (in Russian).
  7. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // *Медицинский академический журнал*. 2013; 13(3): 18–41.
  - Simbirtsev A.S. Tsitokiny v patogeneze infektsionnykh i neinfektsionnykh zabolevaniy cheloveka [Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases] // *Meditsinskiy Akademicheskiy Zhurnal – Medical Academic Journal*. 2013; 13 (3): 18–41 (in Russian).
  8. Landis R.C. 20 years on: Is it time to redefine the systemic inflammatory response to cardiothoracic surgery? // *J. Extra Corpor. Technol*. 2015; 47 (1): 5–9.
  9. Добродеева Л.К., Миролюбова О.А., Лукина О.Ю., Чернов И.И., Шонбин А.Н., Голубев М.Ю. Изменения уровней цитокина фактора некроза опухолей альфа и его растворимого рецептора/антагониста после аортокоронарного шунтирования // *Медицинская иммунология*. 2004; 6: 573–577.
  - Dobrodeeva L.K., Miroyubova O.A., Lukina O.Yu., Chernov I.I., Shonbin A.N., Golubev M.Yu. Izmeneniya urovney tsitokina faktora nekroza opukholey al'fa i ego rastvorimogo retseptora/antagonista posle aortokoronarnogo shuntirovaniya [Changes in levels of tumor necrosis factor alpha and its soluble receptor/antagonist after coronary artery bypass graft surgery] // *Meditsinskaya Immunologiya – Medical Immunology*. 2004; 6: 573–577 (in Russian).
  10. Аршинов А.В., Маслова И.Г. Роль инфекции и воспаления в развитии атеросклероза (обзор литературы) // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 17(1): 35–41.
  - Arshinov A.V., Maslova I.G. Rol' infektsii i vospaleniya v razvitiy ateroskleroza (obzor literatury) [Role of the infection and inflammation in atherosclerosis development (literature review)] // *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya – Angiology and Vascular Surgery*. 2011; 17(1): 35–41 (in Russian).
  11. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59 (3): 6–16.
  - Yur'eva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. Ateroskleroza: gipotezy i teorii [Atherosclerosis: Hypotheses and theories] // *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii – Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014; 59 (3): 6–16 (in Russian).
  12. Титов В.Н. Становление патогенеза атеросклероза в филогенезе // *Клиническая медицина*. 2014; 92 (10): 5–14.
  - Titov V.N. Stanovlenie patogeneza ateroskleroza v filogeneze [Evolution of pathogenesis of atherosclerosis in phylogenesis] // *Klinicheskaya Meditsina – Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2014; 92 (10): 5–14 (in Russian).
  13. Барбараш О.Л., Берген Е.И., Шабалина Л.В., Барбараш Н.А., Гуляева Е.Н. Феномен предоперационного стресса у больных ишемической болезнью сердца; оценка его клинической и прогностической значимости // *Терапевтический архив*. 1998; 70 (12): 31–35.
  - Barbarash O.L., Bergen E.I., Shabalina L.V., Barbarash N.A., Gulyaeva E.N. Fenomen predoperatsionnogo stressa u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa; otsenka ego klinicheskoy i prognosticheskoy znachimosti [The phenomenon of preoperative stress in patients with ischemic heart disease; Evaluation of its clinical and prognostic significance] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic Archive*. 1998; 70 (12): 31–35 (in Russian).
  14. Marsland A.L., Walsh C., Lockwood K., John-Henderson N.A. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis // *Brain. Behav. Immun*. 2017; 64: 208–219. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.01.011.

Поступила в редакцию 14.07.2017

Утверждена к печати 08.11.2017

**Чумакова Светлана Петровна**, д-р мед. наук, доцент, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

**Уразова Ольга Ивановна**, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

**Шипулин Владимир Митрофанович**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

**Новицкий Вячеслав Викторович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.



Хардикова Светлана Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Чумакова Светлана Петровна, e-mail: Chumakova\_S@mail.ru.

УДК 616.132.2-008.64-002:577.112

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268

For citation: Chumakova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M., Novitsky V.V., Khardikova S.A. Cytokines as inducers of postperfusion systemic inflammatory reaction in cardiosurgical patients with different duration of coronary pathology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (4): 260–268.

## Cytokines as inducers of postperfusion systemic inflammatory reaction in cardiosurgical patients with different duration of coronary pathology

Chumakova S.P.<sup>1</sup>, Urazova O.I.<sup>1</sup>, Shipulin V.M.<sup>2</sup>, Novitsky V.V.<sup>1</sup>, Khardikova S.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)

2, Moscow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy of Sciences (RAS)  
111a, Str. Kievskaiy, Tomsk, 634012, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** The changes of blood cytokine profile in patients with ischemic heart disease (IHD) with different development rates and formation of systemic inflammatory response (SIR) after coronary artery bypass grafting by using cardiopulmonary bypass (CPB) are analyzed in this article.

**Materials and methods.** The patients with slowly progressive of IHD (20 patients) and rapidly progressive of IHD (20 patients) were examined. The concentration of interleukine (IL) 1 $\beta$ , IL-1ra, IL-4, IL-6, IL-8 and tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  in blood plasma were evaluated by ELISA at patients with IHD before surgery and at 6 and 24 h after surgery.

**The results of the study** showed that concentration of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and IL-1ra in blood plasma increases in patients with IHD of both groups before surgery. The concentration of IL-4 in the blood saved in the normal range before the operation in the case of slow disease progression, but maximum increase in content of proinflammatory (TNF- $\alpha$ , IL-6) and anti-inflammatory (IL-4, IL-1ra) cytokines in the blood and the IL-1ra/IL-1 $\beta$  ratio was detected in a rapidly developing of IHD. It was noticed that after coronary artery bypass grafting in patients with long history case of IHD the content of IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1ra, IL-4 increased with a normalization of the IL-6 concentration in the blood; in patients with a short period of IHD increase of IL-1 concentration and high content of IL-6 are combined with remaining unchanged level of IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-4 and negative dynamics of the TNF- $\alpha$  concentration in the blood. Thus, the operation in the CPB in the case of IHD with prolonged course induces the formation of SIR, typical for acute inflammation, and coordinated anti-inflammatory response, and in the case of short period of coronary disease progress this operation causes SIR, characteristic for chronic inflammation, and uncoordinated anti-inflammatory response.

**Key words:** cytokines, systemic inflammatory reaction, ischemic heart disease, cardiopulmonary bypass.

Received July 14.2017

Accepted November 08.2017

Chumakova Svetlana P., DM, Associate Professor, Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Urazova Olga I., DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Shipulin Vladimir M., DM, Professor, Head of the Department Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, TNRMC RAS Tomsk, Russian Federation.

Novitsky Vyacheslav V., DM, Professor, Academician of RAS, Head of the Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Khardikova Svetlana A., DM, Professor, Head of the Department Dermatology and Cosmetology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Chumakova Svetlana P., e-mail: Chumakova\_S@mail.ru.