Реферат на тему:

**«Значимость системного воспаления в дестабилизации клинического течения ИБС»**

О значимости системного воспаления в дестабилизации клинического течения ИБС свидетельствует также возрастание у пациентов с нестабильной стенокардией и острым ИМ концентрации в плазме 5АА — высокочувствительного индикатора воспалительного процесса, и провоспалительного цитокина ИЛ-6, главной детерминанты продукции белков острой фазы. Закономерно то, что у пациентов с нестабильной стенокардией выраженное повышение уровня ИЛ-6 и СРП в плазме отражает продукцию ИЛ-6 макрофагами в нестабильной атеросклеросклеротической бляшке и свидетельствует о роли воспаления в переходе в острую фазу В исследовании, включавшем 76 пациентов с ИБС, показано, что трансформация стабильной стенокардии в нестабильную сопровождалась выраженным возрастанием активности системного воспалительного процесса с увеличением содержания в крови ИЛ-8, МСР-1 и моноцитарного воспалительного пептида-1а (М1Р-1а). Это определялось повышением активности воспалительных клеток крови, и моноциты, выделенные у лиц с нестабильной стенокардией, спонтанно и при стимуляции ЛПС высвобождали больше ИЛ-8, МСР-1 и М1Р-1а, чем моноциты лиц со стабильной стенокардией и моноциты контрольных испытуемых. Стимулированные Т-клетки пациентов с нестабильной стенокардией также высвобождали больше М1Р-1а, чем клетки пациентов двух других исследованных групп.

Появление в крови при системном воспалении его медиаторов ФНО-а, ИЛ-113, перекиси водорода приводит к быстрой, но транзиторной деградации 1кВа в клетках стенки сосуда с последующим ресинтезом в течение 1 ч. Также быстро и транзиторно активируется фактор КР-кВ с последующим связыванием с ДНК в ядре и лавинообразным возрастанием активности локального воспалительного процесса, что способствует разрушению бляшки и развитию ОКС.

Существенная роль воспаления в патогенезе ОКС отчетливо проявляется резко измененным спектром цитокинов в плазме. Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10, который оказывает инактивирующее влияние на макрофаги и Т-клетки, у 45 исследованных больных с нестабильной стенокардией было в 2 раза меньшим, чем у 50 больных со стабильной (соответственно 14,0 и 28,4 пг/мл), тогда как содержание ИЛ-6 — в 2 раза большим (соответственно 20,9 и 11,4 пг/мл) [357]. Подобная зависимость была также отмечена при наблюдении на протяжении 6 мес у 547 пациентов с ОКС. У пациентов с высоким уровнем ИЛ-10 риск летального исхода был значительно ниже, а между содержанием в плазме ИЛ-10 и СРП определялась обратная корреляция. При этом прогностическая значимость уровня ИЛ-10 отчетливо возрастала при высоких уровнях СРП [102].

Изменения профиля цитокинов крови при повышенном развития ОКС связаны с тем, что высокая активность воспалительного процесса в склонной к разрушению бляшке определяется наличием в ней активированных макрофагов, продуцирующих Р-клеток, высвобождающих ФНО-а, ИЛ-10 и уменьшенным содержанием Р-клеток, являющихся основным продуцентом ИЛ-10. ИЛ-10 является важнейшим ингибитором синтеза цитокинов, подавляет функцию макрофагов, и при выраженном уменьшении его экспрессии в атеросклеротической бляшке отмечается снижение ее стабильности в сочетании с возрастанием экспрессии ИЛ-10 и количества апоптозных клеток [162].

Наличие активного системного воспалительного процесса у лиц с развивающейся нестабильной стенокардией проявляется также повышенным уровнем в плазме 8-изопростанов — продукта и маркера свободнорадикальной пероксидации мембранных липидов, тогда как содержание в плазме антиоксидантных соединений, витамина Е и Р-каротена у больных с дестабилизацией ИБС достоверно снижено. Поэтому содержание в плазме ИЛ-8 и МСР-1 при нестабильной стенокардии положительно коррелирует с уровнем 8-изопростана и отрицательно — с уровнем витамина Е и Р-каротена. Помимо этого, у лиц с нестабильной стенокардией продукция СОР моноцитами, как спонтанная, как и стимулированная зимозаном и МСР-1, значительно усилена, что свидетельствует о существенном возрастании активности моноцитов.

Самостоятельное патогенетическое и прогностическое значение факторов воспаления в развитии ОКС подтверждается и тем, что у лиц с вариантной стенокардией, несмотря на частые и продолжительные эпизоды ишемии миокарда, уровень СРП в крови значительно ниже, чем при нестабильной стенокардии.

Увеличенное содержание в крови маркеров воспаления является особенно отчетливым прогностическим признаком коронарных событий у пациентов со стабильным или бессимптомным течением ИБС. Это убедительно свидетельствует том, что воспаление, лежащее в основе дестабилизации ИБС, имеет самостоятельный характер и не зависит ни от выраженности стенозирующего поражения венечных сосудов, ни от некроза миокарда.

Значимость системного воспаления в развитии ОКС была подтверждена также в большом проспективном исследовании с участием 15 тыс. здоровых (на момент включения в исследование). У 202 из них на протяжении 6 лет развился им сходный уровень ИЛ-6, который был достоверно выше (на 25 %). У лиц верхнем квартиле содержания ИЛ-6 риск развития ИМ был в 3 раза выше, чем в нижнем, и в каждом последующем квартиле он возрастал на 38 %. При этом уровень СРП четко коррелировал с активностью ИЛ-6. Существенную роль в активации системного воспаления, дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии ОКС играют окисленные ЛПНП, которые способствуют усилению экспрессии ММР-1 (коллагеназы) и ММР-3 (стромелизина-1) в эндотелиоцитах посредством взаимодействия с эндотелиальными рецепторами. Этот эффект отмечался при инкубации культуры эндотелиоцитов пупочной вены человека с окисленными ЛПНП и блокировался специфическими моноклональными антителами.

Приведенные данные указывают на то, что патогенез ОКС определяется образованием порочного круга между оксидантным стрессом, активностью системного и локального воспалительного процессов. Применение антиоксиданта глютатиона способствовало прерыванию этого порочного круга, существенно ослабляло стимулирующее действие хемокинов на продукцию моноцитами ИЛ-8 и МСР-1, и этот эффект особенно был выражен у лиц с нестабильной стенокардией [15].

Риск развития острых коронарных событий существенно возрастает при активации локального воспаления в интиме, однако оно может являться следствием повторного повреждения эндотелия в условиях острых или хронических системных воспалительных процессов. Системное воспаление и локальные процессы, происходящие в атеросклеротической бляшке, связаны с усиленной экспрессией эндотелиоцитами и клеточными элементами интимы (макрофагами, ГМК и пенистыми клетками), которые активируют локальное воспаление [16].

Значение системного воспаления в дестабилизации ИБС и прогностическая ценность определения его маркеров были подтверждены при длительном наблюдении 53 пациентов, перенесших нестабильную стенокардию. При выписке у половины из них уровень СРП оставался повышенным, и 70 % пациентов этой группы поступили с повторной нестабильностью или ИМ в течение одного года. Это означает, что системное воспаление, связанное у части больных с инфицированиемзначительно повышает риск развития острых коронарных событий у больных с ИБС.

Биохимические признаки острого системного воспаления отмечают практически у всех больных с нестабильной стенокардией, но только у 45 % пациентов с клинически немым началом острого ИМ. Уровень СРП у больных на этапе нестабильной стенокардии повышен почти в 3 раза (8,8 по сравнению с 3 мг/л у пациентов с бессимптомным началом ИМ), уровень 5АА — более чем в 8 раз (соответственно 29 и 3,4 мг/л). После развития некроза, несмотря на сопоставимый размер ИМ и клинические признаки реперфузии, в группе с предшествовавшей нестабильной стенокардией отмечали достоверно более высокий уровень ИЛ-6, чем у больных без предшествовавшей стенокардии (соответственно 87 и 19 пг/мл), СРП (соответственно 50 и 31 мг/л) и 5АА (соответственно 228 и с 45 мг/л). При этом выраженность острого системного воспаления не коррелировала ни со степенью атеросклеротического поражения венечных артерий, ни с размером зоны ИМ, и потому воспаление не являлось следствием хронической ишемии или острого некроза миокарда. Помимо этого, на пике ИМ у больных с предшествовавшей нестабильной стенокардией сохранялся значительно более высокий уровень СРП, что было предвестником более тяжелого исхода.

Вопрос о характере взаимоотношений между локальным и системным воспалением, их сравнительной значимости в прогрессировании и дестабилизации атеросклеротической бляшки остается дискуссионным. Так, при аутопсии у 42 лиц пожилого возраста установлено соответствие размеров бляшек и интенсивности ремоделирования стенки в парах бедренных артерий при том, что активность локального воспаления, протекающего в бляшках, отчетливо различалась. Это свидетельствует о преимущественно системном характере факторов, ответственных за развитие атеросклеротических поражений [284], так как медиаторы системного воспаления в конечном итоге значительно усиливают и реакцию протекающую локально в атеросклеротической бляшке, что снижает ее стабильность и предрасполагает к разрушению фиброзной покрышки.

Он не ограничивается подсистемами как при стабильной стенокардии, а имеет сегментный характер и распространяется также на непораженные части сосудов [249]. Помимо этого, воспаление, развивающее дестабилизации ИБС, отличается характером активации воспалительных клеток крови. У больных с ИБС, как при хроническом течении, так и с острыми формами, отмечена выраженная активация мононуклеарных клеток — моноцитов и Т-лимфоцитов. В то же время, для острого течения ИБС характерна преимущественная активация нейтрофилов. Умеренно повышенная их базальная активность и продукция СОР у больных со стабильной стенокардией при стимуляции цитокинами ФНО-а и ГРК-у может возрастать еще в 2 раза, тогда как при ОКС она максимально повышена уже в базальном состоянии и не возрастает при дополнительной стимуляции [239]. Активация нейтрофилов в значительной мере связана со стимулирующим действием на них РАР и является не только индикатором, но и причиной перехода стабильной ИБС в нестабильную.

Это подтверждает представления о том, что хроническое течение ИБС сопряжено с перманентным системным воспалением, усиленной продукцией активированными моноцитами цитокинов и непрерывной стимуляцией нейтрофилов. Активность воспаления резко возрастает при развитии ОКС, проявляясь повышением уровня в крови реактантов острой фазы СРП и 5АА, а выраженность этих изменений во многом является прогностическим признаком тяжести исхода *[157].* Показано, что у пациентов с ОКС и летальным исходом уровень 8АА достоверно выше, чем у лиц, у которых клиническое состояние стабилизировалось (соответственно 6,28 и 0,75 мг/дл). Высокую прогностическую значимость уровня 5АА отмечали и у больных с отсутствием некроза и отрицательными результатами определения кардиального тропонина [182].

У больных с ИБС необходимо различать острый и хронический компоненты системного воспалительного ответа. В условиях обострения ИБС происходит дополнительная активация моноцитов с усилением продукции провоспалительных цитокинов Содержание ФНО-а в крови у больных с нестабильной стенокардией увеличивается в 6 раз по сравнению с нормой и в 4 раза— по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией. Содержание ИЛ-113 возрастает соответственно в 3 и в 2,5 раза, подтверждает участие системного воспалительного процесса атеросклероза, так и его острых клинических проявлений. При этом хронический ответ, характерный для больных со стабильным течением, проявляется наличием неспецифического маркера воспаления - УСАМ, содержание которого не изменяется в условиях дестабилизации. В то же время, эндотелиальный УСАМ более специфично высвобождается при ОКС с динамикой, аналогичной динамике реагента острой фазы — фибриногена.

Известно, что продукция УСАМ-1 ограничена клетками атеросклеротической бляшки, что свидетельствует об интенсивности текущего в нем воспаления, тогда как УСАМ-1 продуцируется и другими клетками гемопоэтического ряда, фибробластами и потому отражает более генерализованные воспалительные реакции, не ограниченные пределами бляшки. Именно поэтому УСАМ-1, наряду с СРП и фибриногеном, являются предикторами будущих кардиальных событий еще у исходно здоровых лиц, тогда как УСАМ — у лиц с наличием коронарного атеросклероза [21].

Значимость воспалительного процесса в определении острого характера течения и тяжести исхода ИБС показана в проспективном исследовании, длившемся в среднем 2,7 года и включавшем 1246 больных. У пациентов с летальным исходом установлен достоверно более высокий уровень растворенных молекул адгезии: к ЮАМ-1 - на 23 %, к УСАМ-1 - на 70 %, к Е-селектину - на 30 %. При учете всех сопутствующих факторов риска УСАМ-1 оставался независимым и достоверным прогностическим признаком будущего летального кардиального исхода, и у пациентов в верхнем квартиле его распределения риск был в 2,8 раза выше, чем в нижнем. В то же время, эта связь не зависела от выраженности системного воспаления и отмечалась как при высоком, так и низком уровнях СРП.

Это означает, что повышенный уровень в крови растворенных молекул адгезии УСАМ-1 является отражением воспалительного процесса низкой градации в атеросклеротической бляшке, разделяющего ее нестабильность и возможность развития ОКС. Имуносодержание молекул адгезии в крови отражает риск дестанации ИБС в большей степени, чем содержание СРП.

Важнейшим механизмом связи между системным воспалением и развитием острых форм ИБС является дисфункция эндотелия, которая возникает в результате действия инфекционных возбудителей или провоспалительных цитокинов и сочетается с возрастанием концентрации в крови факторов свертывания, прежде всего фибриногена. При ОКС по сравнению с хроническим течением ИБС происходит резкое угнетение функции эндотелия на системном уровне, и интенсивность ЭЗР уменьшается более чем на 40 %. Выраженность этих нарушений зависит от активности системной воспалительной реакции, и наибольшее угнетение функции эндотелия отмечено у больных с содержанием СРП в крови выше 5 мг/л [106]. В исследованиях на добровольцах установлено, что даже кратковременное действие эндотоксина или провоспалительных цитокинов резко угнетает ЭЗР в течение нескольких дней. Этот эффект получил название «оглушение эндотелия»; он возникает в результате действия провоспалительных цитокинов (особенно ФНО-а), которые угнетают способность эндотелиоцитов продуцировать и устраняют их дилататорное и антиагрегаторное действие.

Неоднократно показано, что даже выраженное уменьшение просвета венечной артерии в результате ее стенозирования не является причиной развития острых коронарных событий до тех пор, пока атеросклеротическая бляшка остается интактной. В ряде случаев даже очень крупные облитерирующие бляшки могут оставаться бессимптомными. Стабильность бляшки зависит от баланса, с одной стороны, содержания липидов и воспалительных клеток, с другой — количества фиброзной ткани. Независимо от размера, бляшки с тонкой покрышкой и большим содержанием в ядре липидов и воспалительных клеток склонны к разрушению, причиной которого является активация локального хронически текущего воспалительного процесса, инициированного гемодинамическими факторами, противоспалительными цитокинами-окисленными липидами и ЛП.

В активной бляшке находятся макрофаги, определяющие развитие и поддержание воспаления, способствующие дестабилиции, и ГМК, которые синтезируют соединения, образую фиброзную капсулу бляшки и определяющие ее стабильно ГМК являются практически единственным типом клеток, способным образовывать матриксные компоненты покрышки бляшки. Поэтому ТСР-Р, который обеспечивает превращение ГМК в секреторный фенотип, активирует их пролиферацию и секрецию коллагена, является одним из важнейших факторов стабилизации бляшки [98]. В стабильной бляшке содержится только незначительное количество воспалительных клеток и много ГМК, тогда как в бляшке, подверженной разрушению, содержание макрофагов и Т-клеток отчетливо преобладает над содержанием ГМК.

Мигрировавшие в стенку сосуда воспалительные клетки под действием ФНО-а, ИЛ-113, МСР-1 и РОСР экспрессируют ММРз, осуществляющие деструкцию внеклеточного матрикса, что значительно уменьшает прочность фиброзной капсулы. Этот процесс медиируется активацией фактора КР-кВ, и гиперэкспрессия его ингибитора ТкВа, в частности - при проведении липидоснижающей терапии статинами, значительно уменьшает продукцию ММРз, способствуя стабилизации бляшки [27]. Разновидность ММРз, продуцируемая макрофагами, определяет разрушение фиброзной капсулы бляшки, тогда как ММРз, продуцируемые ГМК, принимают участие в миграции ГМК и развитии стеноза после проведения ангиопластики [244].

Участие макрофагов в дестабилизации атеросклеротической бляшки не ограничивается их способностью разрушать матрикс посредством продукции ММРз. Наряду с 1РК-у, который продуцируется активированными Т-клетками, они также угнетают способность ГМК синтезировать компоненты матрикса. Помимо этого, сочетание ИЛ-1(3 и ФНО-а, продуцируемых макрофагами, с 1РМ-у вызывает апоптоз ГМК [242]. Параллельно этому, в активной атеросклеротической бляшке уменьшается содержание Гп2 лимфоцитов и снижается их способность продуцировать ИЛ-Ю, который является основным ингибитором синтеза цитоинов, подавляет функцию макрофагов и Т-лимфоцитов. Все это представляет основу связи между активацией локального воспаления в атеросклеротической бляшки и ее нестабильностью [162].