

УДК 616-002; 616.1

DOI: 10.14427/jipai.2019.1.25

Оценка риска развития острого коронарного синдрома на основе исследования профиля цитокинов и протеолитической активности сыворотки крови

А.Р. Прудников

УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Risk assessment of acute coronary syndrome based on the study of cytokine profile and serum proteolytic activity

A.R. Prudnikov

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

В статье изучены особенности профиля цитокинов и протеолитической активности сыворотки крови у пациентов с различными формами ИБС. Определено, что содержание цитокинов ИЛ-6 ($p=0,001$), ИЛ-8 ($p=0,029$), ФНО- α ($p=0,047$), адгезионной молекулы sVCAM-1 ($p=0,049$) и активность БАПНА-амидазы ($p=0,014$) было статистически выше в группе пациентов с инфарктом миокарда, нежели в группе пациентов со стабильной стенокардией напряжения и группой сравнения. Также выявлено снижение концентрации ИЛ-6 ($p=0,017$) и ИЛ-10 ($p=0,0003$) после 12-14 суток пребывания в стационаре у пациентов с инфарктом миокарда. Предложена модель оценки риска развития острого коронарного синдрома по наличию одновременно 3 и более следующих признаков: концентрация интерлейкина-6 $>3,045$ пг/мл, интерлейкина-8 $>26,615$ пг/мл, ФНО- α $>29,701$ пг/мл, sVCAM-1 $>44,36$ пг/мл, активность БАПНА-амидазы $>2,173$ пкат. Шанс развития острого коронарного синдрома возрастает в 19 раз (Me;LQ-UQ: 3,626-76,952) по сравнению с пациентами со стабильной формой ИБС не имеющих таких признаков. Специфичность предлагаемой модели составляет 77,19%, чувствительность – 89,74%, процент правильного прогноза – 83,46% (AUC=0,927; $p<0,001$). Полученная модель оценки риска превосходит по статистическим показателям модели риска острых коронарных событий, включающих цитокины в свой состав (модель А.В. Шмидта, KEM Score) и с которыми возможно частичное корректное сравнение нашей модели.

Ключевые слова

Цитокины, протеолитическая активность, ишемическая болезнь сердца.

Summary

The article describes the features of cytokine profile and proteolytic activity of blood serum among patients with various forms of coronary artery disease. It was determined that the concentration of cytokines IL-6, IL-8, TNF- α , adhesion molecule sVCAM-1 and trypsin-like activity of blood serum were reliably higher in the group of patients with myocardial infarction than in the group of patients with stable angina pectoris and the control group. Rise of IL-6 and IL-10 concentration after 12-14 days of hospital stay was also demonstrated among patients with myocardial infarction. A model for assessing the risk of acute coronary syndrome is proposed that includes 3 or more of the following features at once: concentration of interleukin-6 $>3,045$ PG/ml, interleukin-8 $>26,615$ PG/ml, TNF-alpha $>29,701$ PG/ml, sVCAM-1 $>44,36$ PG/ml, and BAPNA-amidase activity $>2,173$ pkat. The odds of developing acute coronary syndrome in such patients are 19 times higher (Me;LQ-UQ: 3,626-76,952) if compared to patients with stable form of coronary artery disease who has no above listed signs. The specificity of the proposed model is 77.19%, sensitivity – 89.74%, the percentage of correct prediction is 83.46% (AUC=0.927; $p<0.001$). The statistical characteristics of the proposed model of risk assessment are better than those of the known models of acute coronary event's risk including cytokines in their composition (as model of A.V. Schmidt and KEM Score).

Keywords

Cytokines, proteolytic activity, ischemic heart disease.

Введение

Известно, что основной причиной развития ишемической болезни сердца (ИБС) является атеросклеротическое поражение коронарных артерий. По данным исследований последних десятилетий атеросклероз рассматривается как заболевание в основе которого лежит хроническое воспаление с периодами обострения и стабилизации процесса [1]. Развитие же острых коронарных событий достаточно часто связано с процессом дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ), обусловленный высокой активностью текущего хронического воспалительного процесса и развивающийся по механизму эрозирования или разрыва АСБ с тромботической окклюзией симптом-связанной коронарной артерии [2].

Процесс превращения АСБ в нестабильную бляшку сводится к накоплению окисленных липопротеинов под воздействием, в том числе, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , IFN- γ , ФНО- α , ИЛ-6 и др.), которые вырабатываются различными клетками системы иммунитета (нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами/макрофагами и т.д.) [2]. Действие цитокинов также способствует апоптозу макрофагов, что ведет к увеличению размера липидного ядра. В состав такого липидного ядра входят пенные клетки, ранее некротизированные макрофаги и лимфоциты, расположенные в центре АСБ. Еще одним механизмом дестабилизации бляшки является апоптоз гладкомышечных клеток и фибробластов и выделение, например, нейтрофилами протеолитических ферментов, разрушающих каркас АСБ. К таким ферментам относят эластазу и другие ферменты, обладающие трипсиноподобной активностью, например, амидазы, разрушающие субстраты (например, БАПНА бензоил – аргинин – паранитроанилид; БАЭЭ – α -бензоил-аргининэтиловый эфир; ТАМЭ – р-тозил-аргинин-метиловый эфир) по амидной (аналог пептидной) связи [3, 4, 5]. В результате покрывка АСБ истончается, соотношение некротического ядра и покрывки бляшки нарушается, снижается резистентность бляшки к гемодинамическим перегрузкам, что может приводить к развитию острых коронарных событий [6].

На данный момент для диагностики атеросклероза и нестабильности АСБ в сосудах применяются 2 основных инструментальных метода – ангиография и ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов [7, 8].

Ангиография относительно точно определяет степень стеноза изучаемого сосуда и распростра-

ненность его атеросклеротического поражения, однако этот метод не позволяет диагностировать атеросклероз на ранних стадиях развития, например, выявление утолщения комплекса интима-медиа и развитие плоской АСБ, а также приблизительно определять характер обнаруженной бляшки. Так, по данным В.А. Кузнецова и соавт., использование внутрисосудистого ультразвукового исследования позволило определить наличие повреждения коронарных артерий более чем у 15 % пациентов, у которых по данным коронарографии не было диагностировано повреждения обозначенных сосудов [9].

С другой стороны, по данным М.А. Даниловой с соавт. при использовании УЗИ сосудов отмечается относительно невысокая специфичность определения нестабильных АСБ. По мнению автора, данная проблема возникает из-за гипердиагностики в обнаружении признаков нестабильности бляшки, например, их изъязвленности, что ведет к необоснованному повышению количества хирургических операций и, соответственно, возрастанию процента осложнений после их выполнения. При проведении исследователем ROC-анализа было выявлено, что концентрация ИЛ-6, как метод диагностики, превосходит по всем статистическим параметрам определение с помощью УЗИ нестабильного характера бляшки в брахиоцефальных артериях [10].

На сегодняшний день получены результаты многочисленных исследований, доказывающих увеличение концентрации различных цитокинов, например ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, sVCAM-1, ИЛ-10 при развитии острых коронарных событий [11]. Так, Л.Н. Слатова доказала преимущество использования ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α как маркеров острого коронарного синдрома (ОКС) по сравнению с определением тропонинов, МФ-КФК и ЭКГ [12].

М.И. Лутай, И.С. Белокопытова и соавт. по результатам своих исследований выявили, что после развития нефатальных острых коронарных событий у пациентов, страдающих ИБС, концентрация sVCAM-1 оставалась повышенной по сравнению с референсными значениями на протяжении нескольких месяцев. По мнению авторов данная ситуация говорит о сохранении относительно активного воспаления сосудов даже после проведенной терапии и прохождения реабилитационного периода [13]. Полученная информация согласуется с выводами Д.Е. Гусева и соавт. [14] о том, что sVCAM-1 может применяться для оценки риска развития инфаркта миокарда и эффективности лечения данной пато-

логии как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Для повышения эффективности лечения острых коронарных событий активно используются прогностические шкалы (TIMI-score-STEMI, PURSUIT, CADILLAC и т.д.) для установления риска определенного исхода заболевания, риска повторного его развития и определения правильной стратегии терапии для недопущения повышения смертности в остром периоде заболевания и на отдаленную перспективу [15]. Все они демонстрируют различную диагностическую эффективность и прогностическую мощь, однако не включают в свой состав те или иные цитокины, хотя, по данным П.М. Шахнович [15] выявлена положительная слабая корреляция между баллами широко распространенных прогностических шкал, например, CADILLAC, GRACE, PAMI и концентрацией некоторых цитокинов, например, ИЛ-8, ИЛ-12.

Это обстоятельство, вероятно, подтолкнуло ученых к поиску новых прогностических моделей, включающих как цитокины, так и показатели, не отражающие субклиническое воспаление сосудов, наблюдаемого при атеросклерозе. Полученные шкалы, включающие цитокины, в частности, KEMscore включает ИЛ-12 и ФНО- α , модель А.В. Шмидта – ФНО- α [17]. Данные шкалы превосходили по статистическим показателям предыдущие модели, что говорит о необходимости их широкого использования в клинической практике [17].

Цель. Изучить изменение профиля цитокинов и протеолитической активности сыворотки крови и на их основе разработать методику оценки риска развития острого коронарного синдрома у пациентов со стабильной формой ИБС.

Материалы и методы

Исследование получило одобрение местного этического комитета УО «ВГМУ». Все пациенты, проходившие наблюдение в рамках данной работы, заполнили и подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Были обследованы пациенты мужского пола с верифицированным после проведения коронарографии и тредмил-теста диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения (ССН) 2 ФК (n=52) и пациенты с острым коронарным синдромом и с подъемом сегмента ST (n=23), которым в дальнейшем был выставлен диагноз ИБС: инфаркт миокарда (ИМ) с указанием локализации и тяжести. Группу сравнения составили практически здоровые люди, проходившие периодический профилактический медицинский осмотр в клинике ВГМУ (n=26). Клиническая характеристика пациентов, отражена в таблице 1.

Не включались в исследование пациенты моложе 30 и старше 70 лет, а также при наличии следующих патологий:

- верифицированные онкологические, гематологические и воспалительные заболевания;
- острые и прогрессирующие заболевания печени и почек;

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Группа/параметр	Группа пациентов с ИМ n=23	Группа пациентов с ССН 2 ФК, n=52	Группа сравнения n=26	P
Возраст, лет Me;LQ-UQ	57,1 ; 50,5-61,5	57; 52-64	47; 39-53	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} = 0,056$ $P_{2-3} = 0,059$
ИМТ кг/м ² Me;LQ-UQ	25,26; 24,69-27,21	25,61; 24,48-28,37	24,97; 23,66-25,51	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} = 0,073$ $P_{2-3} = 0,07$
Курение, n (%)	4 (17,4)	6 (11,5)	0 (0)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$
Артериальная гипертензия, n (%)	10 (43,4)	20 (38,4)	0 (0)	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$
Syntax score I, баллы Me;LQ-UQ	8,5; 4-10	11; 0-12	-	$P_{1-2} > 0,05$

Примечание: баллы по шкале Syntax score I характеризуют тяжесть коронарного атеросклероза по результатам проведения коронарографии.

- хроническая венозная недостаточность с тромбозами и тромбофлебитами;
- заболеваний щитовидной железы с клиническими проявлениями;
- системные заболевания соединительной ткани;
- тяжелые нарушения ритма (AV-блокада III ст., синоатриальная блокада II-III ст.);
- сердечная недостаточность II-IV ФК.

Забор крови для получения сыворотки производили после двенадцатичасового голодания утром из *v. ulnaris* в первые сутки госпитализации и на 12-14 сутки госпитализации у пациентов с ИМ. Кровь центрифугировали при 10000 об./мин 10-15 мин. Полученную сыворотку хранили в морозильной камере при -20°C не более 30 дней до проведения исследования.

Определение активности интерлейкинов 4, 6, 8, 10 и 18, фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), сосудистой адгезионной молекулы sVCAM-1 проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории УО «ВГМУ», согласно инструкциям по применению производителей цитокинов (компания Вектор-Бест (РФ) и Cloud-Clone Corp (США) для sVCAM-1), нейтрофильную эластазу (НЭ) и БАПНА-амидазную активность сыворотки крови определяли по соответствующим методикам [18, 19].

Статистическую обработку проводили, используя прикладные пакеты Statistica (10 версии) и Medcalc, принимая достоверность различий при $p < 0,05$.

Таблица 2. Активность различных цитокинов, sVCAM-1 и протеолитических ферментов у изучаемых групп

Группа	Инфаркт миокарда (n=23) Ме;LQ-UQ	Стабильная стенокардия (n=52) Ме;LQ-UQ	Группа сравнения (n=26) Ме;LQ-UQ	P
ИЛ-4, пг/мл	0,63; 0,43-1,16	0,67; 0,53-0,82	0,53; 0,29-0,82	$p_{1-2}=0,636$ $p_{1-3}=0,109$ $p_{2-3}=0,217$
ИЛ-6, пг/мл	8,54; 4,78-18,924	1,41; 0,97-8,61	1,03; 0,21-1,79	$p_{1-2}=0,011$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,038$
ИЛ-8, пг/мл	18,824; 8,95-66,05	10,802; 7,22-14,2	10,123; 9,07-13,7	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,047$ $p_{2-3}=0,427$
ИЛ-10, пг/мл	2,74; 2,19-5,39	2,74; 2,26-3,97	3,25; 1,78-5,41	$p_{1-2}=0,439$ $p_{1-3}=0,688$ $p_{2-3}=0,689$
ИЛ-18, пг/мл	194,81; 129,56-320	228,23; 196,41-259	221,33; 179,96-322,9	$p_{1-2}=0,430$ $p_{1-3}=0,259$ $p_{2-3}=0,866$
ФНО-α, пг/мл	13,423; 7,01-38,955	7,76; 5-14,182	8,45; 7,37-12,17	$p_{1-2}=0,029$ $p_{1-3}=0,109$ $p_{2-3}=0,322$
sVCAM-1, пг/мл	44,919; 29,86-68,29	30,85; 22,93-40,124	36,79; 27,125-46,92	$p_{1-2}=0,031$ $p_{1-3}=0,217$ $p_{2-3}=0,184$
НЭ, пкат	0,527; 0,303-0,914	0,459; 0,293-0,649	0,456; 0,223-0,647	$p_{1-2}=0,315$ $p_{1-3}=0,209$ $p_{2-3}=0,684$
БАПНА-амидаза, пкат	1,82; 1,259-3,063	1,589; 1,017-2,26	1,193; 0,962-1,446	$p_{1-2}=0,152$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,049$

Результаты

Полученные результаты изученных параметров представлены в таблице 2.

По данным таблицы 2 были отобраны цитокины и протеолитические ферменты (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , sVCAM-1, БАПНА-амидаза) данные которых имели статистически значимые различия для поиска диагностических критериев наступления острого коронарного синдрома у пациентов со стабильным течением ИБС.

С целью определения чувствительности, специфичности и диагностической эффективности (ДЭ) предполагаемых маркеров для оценки риска развития ОКС у пациентов со стабильным течением ИБС был выполнен ROC-анализ. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Полученные данные по отдельности не превосходили ранее известные прогностические модели, особенно включающие цитокины, поэтому для увеличения статистических показате-

телей учитывались все выделенные параметры. Показатель выше определенного ранее параметра (таблица 3) обозначали за 1 балл, ниже параметра – 0 баллов. Результаты представлены в таблице 4 и на рисунке 1.

Также было вычислено отношение шансов развития ОКС при наличии 3 и более обозначенных ранее признаков. Оно составило 19 (Me;LQ-UQ: 3,626-76,952).

У группы пациентов с ИМ на 12-14 сутки повторно был определен обозначенный ранее перечень цитокинов и ферментов для их возможного включения в предлагаемую модель оценки риска. Результаты представлены в таблице 5.

По данным таблицы 5 наблюдается в целом однонаправленная динамика, свидетельствующая о снижении активности большинства показателей, однако статистически значимые результаты были получены только для ИЛ-6, ИЛ-10. Ввиду того, что параметры, включенные в модель оцен-

Таблица 3. Чувствительность, специфичность и ДЭ (ROC-анализ) предполагаемых маркеров для оценки риска развития ОКС у пациентов со стабильным течением ИБС

Параметр	Критерий	AUC Me;LQ-UQ	Чувствительность, %	Специфичность, %	ДЭ, %	p
ИЛ-6, пг/мл	> 3,045	0,855; 0,739-0,933	85,71	80,58	83,14	0,001
ИЛ-8, пг/мл	> 26,615	0,684; 0,551-0,758	42,86	97,44	70,15	0,0287
ФНО- α , пг/мл	> 29,701	0,673; 0,539-0,788	38,1	100	69,05	0,0464
sVCAM-1, пг/мл	> 44,386	0,635; 0,521-0,773	52,38	79,49	65,93	0,0498
БАПНА-амидаза, пкат	> 2,173	0,695; 0,567-0,789	42,86	100	71,43	0,014

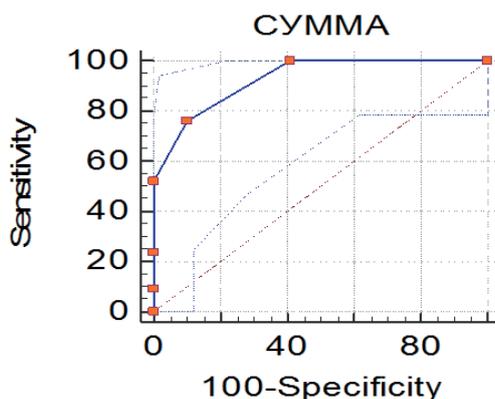


Рис. 1. ROC-кривая итоговой модели оценки риска

Таблица 4. ROC-анализ для получения итогового модели

Параметр	Критерий	AUC Me;LQ-UQ	Чувствитель- ность, %	Специфич- ность, %	ДЭ, %	p
Количество признаков	3 и более балла	0,927; 0,829-0,978	77,19	89,74	83,46	<0,001

Таблица 5. Уровень цитокинов, sVCAM-1 и протеолитических ферментов у пациентов с ИМ (n=23) в разные сроки госпитализации

Параметр	1 сутки Me;LQ-UQ	12-14 сутки Me;LQ-UQ	P
ИЛ-4, пг/мл	0,63; 0,43-1,16	0,43; 0,62-1,1	0,263
ИЛ-6, пг/мл	8,54; 4,78-18,924	4,78; 1,08-12,08	0,017
ИЛ-8, пг/мл	18,824; 8,95-66,05	11,3; 7,47-53,55	0,217
ИЛ-10, пг/мл	2,74; 2,19-5,39	1,44; 1,3-3,63	0,0003
ИЛ-18, пг/мл	194,81; 129,56-320	227,7; 142,29-310,45	0,091
ФНО-α, пг/мл	13,423; 7,01-38,955	9,91; 6-39,4	0,476
sVCAM-1, пг/мл	44,919; 29,86-68,29	39,86; 28,6-54,5	0,394
НЭ, пкат	0,527; 0,303-0,914	0,503; 0,215-1,016	0,331
БАПНА-амидаза, пкат	1,82; 1,259-3,063	1,147; 0,905-2,602	0,37

ки риска, значимо не изменяются (кроме ИЛ-6) в течение срока госпитализации по поводу ИМ рекомендуется их определять только в 1 сутки госпитализации пациента.

Обсуждение

В результате проведенных исследований были выявлены факторы, оказывающее влияние на развитие неблагоприятных последствий ИБС, например, острых коронарных событий и остающиеся таковыми после острейшего периода ИМ, а также определяющие в дальнейшем качество жизни пациентов.

Мы не исследовали концентрацию ИЛ-1 ввиду наличия противоречивых данных литературы о его функции при развитии ИБС, хотя он и является иницирующим воспалением цитокином [21]. В частности, по данным Ю.И. Рагино и соавт. [20] не доказано, что повышенная концентрация ИЛ-1β может рассматриваться как значимый воспалительный биомаркер ОКС и нестабильной стенокардии. В исследованиях Е.П. Турмовой [23] не выявлено статистически значимых различий ИЛ-1

и IFN-γ, у пациентов и с различным функциональным классом стабильной стенокардии. По данным А. Mistry et al. [16] ИЛ-1 не является центральной движущей силой воспаления. Авторы объясняют это отсутствием значимого эффекта от блокады этого цитокина при развитии сахарного диабета 1 и 2 типа, ОКС, бокового амиотрофического склероза и ряд других заболеваний.

Отмечено статистически достоверное увеличение концентрации ФНО-α у пациентов с ИМ по сравнению с другими группами с последующим снижением его концентрации спустя 12-14 суток пребывания в стационаре, но при этом содержание оставалось выше чем у группы со стабильным течением ИБС. Известно, что данный цитокин является одним из определяющих медиаторов ранней фазы иммунного ответа и запускающий фазу цитокиновой стимуляции [22]. Его высокая концентрация в острейший период ИМ отмечена в публикациях В.В. Рябова и соавт. [22] и Е.Г. Пономаря и соавт. [22].

По данным проведенных исследований ФНО-α показал свою значимость только со-

вместно с другими признаками для оценки риска развития ОКС, что частично согласуется с данными Ю.И. Рагино и соавт. [22] об отсутствии его исключительной значимости в качестве бимаркера при развитии ИМ. Повышенная концентрация данного цитокина по сравнению с группой ССН спустя 12-14 суток после ИМ может свидетельствовать о сохранении интенсивности воспалительного ответа и о возможной инициации процесса восстановления баланса цитокинов, что проявляется некоторым снижением его концентрации по сравнению с 1 сутками после начала ИМ.

Затем была выявлена статистически достоверная разница в концентрации ИЛ-6 между группами пациентов с ИМ и с ССН и достоверное снижение содержания данного цитокина к концу второй недели с начала ИМ. По полученным результатам концентрация ИЛ-6 была максимальной у пациентов с ИМ по сравнению с остальными изучаемыми группами, что согласуется с данными Р.Г. Оганова и соавт. [22] и Э.Р. Смакаевой и соавт. [22]. Известно, что ИЛ-6 принимает участие в развитии острых коронарных событий в качестве провоспалительного гепатоцитактивирующего фактора. Провоспалительные цитокины первой периода воспаления, в частности, вышеупомянутый ФНО- α , инициируют его экспрессию и, далее, ИЛ-6 способствует развитию активного воспаления [6].

С другой стороны, по данным О.П. Шевченко и соавт. [22] не выявлено достоверных различий в концентрации ИЛ-6 между пациентами с ИМ, нестабильной стенокардией и лицами без патологии.

По данным С.А. Бернс и соавт. [12] концентрация ИЛ-6 снижается спустя 10 суток после развития ИМ, что согласуется с полученными нами данными. Возможным объяснением данной ситуации служит уменьшение стимулирующего влияния ФНО- α на ИЛ-6-продуцирующие клетки и ингибирующее влияние самого ИЛ-6 на секрецию ФНО- α , что способствует снижению активного воспаления с инициацией восстановления поврежденных ранее структур сосудов. Таким образом, для ИЛ-6 характерна двойственная природа действия на процесс воспаления в разные периоды его развития.

ИЛ-8 относится к группе хемокинов, обеспечивающих хемотаксис различных клеток системы иммунитета в зону воспаления. По результатам исследования отмечено повышение концентрации ИЛ-8 в группе ИМ и в группе ССН

по сравнению с группой сравнения. Полученные данные согласуются с данными С.А. Бернс и соавт., а также Ю.И. Рагино и Н.А. Зорина [22], где было показано, что повышенный уровень ИЛ-8 отмечается у пациентов с ИМ в период с первых до 14 суток, а ИЛ-6 – только в первые сутки ИМ. С другой стороны, мы не отмечали повышенного содержания ИЛ-8 у пациентов с ИМ к концу второй недели пребывания в стационаре. Наоборот, наблюдалась тенденция к снижению концентрации данного цитокина и приближению значений к референсным.

Сосудистая молекула адгезии sVCAM-1 обеспечивает адгезию и прочное прилипание клеток системы иммунитета [20]. sVCAM-1 экспрессируется исключительно на эндотелии, однако не постоянно, а в ответ, например, на стимуляцию ФНО- α и ИЛ-1, а также ИФН- γ и ИЛ-4 *in vitro* [22]. При анализе концентрации sVCAM-1 отмечалось повышенное содержание адгезионной молекулы у пациентов с ИМ с незначительным её снижением спустя 12-14 суток, что отчасти согласуется с данными Р.М. Ridker и соавт. [25], где у пациентов с ИБС после острых нефатальных коронарных событий содержание sVCAM-1 было повышенным в течение нескольких суток после развития симптоматики.

Необходимость включения концентрации sVCAM-1 как показателя для модели оценки риска развития ОКС доказывается участием данной адгезионной молекулы в развитии апоптоза эндотелиоцитов, что, собственно, является одним из пусковых факторов развития острых коронарных событий [18, 26].

Не получено достоверных данных по различиям в концентрации ИЛ-18 ни в изучаемых группах пациентов, ни в динамике ИМ, хотя по данным литературы, данный цитокин определяется как один из предикторов острых сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с различными формами стенокардии [6]. Данный цитокин способствует экспрессии различных адгезионных молекул эндотелиальными клетками, повышает секрецию матриксных металлопротеиназ и интерферона- γ , а также таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α [6].

Также не было получено достоверных отличий в концентрации ИЛ-4 в изучаемых группах пациентов. По данным литературных источников ИЛ-4 является преимущественно противовоспалительным цитокином, его высокая концентрация необходима для регуляции активности воспалительного ответа и тяжести повреждения тканей [6].

Таблица 6. Прогностические модели, включающие в свой состав цитокины

Модель /Параметры	Показатели, включенные в модель	AUC (площадь под кривой – основной специальный показатель ROC-анализа)
KEMScore (2011)	Концентрация ИЛ-12, ФНО- α , стенозы более 30% в различных сосудистых регионах	0,89
Модель А.В. Шмидта и соавт. (2014)	Концентрация ФНО- α , Р-селектина, ИЛ-1 α , класс острой сердечной недостаточности по Killip III-IV курение в анамнезе	0,91
Предложенная модель	Концентрация ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , sVCAM-1, активность БАПНА-амидазы	0,927

Роль ИЛ-10 в развитии острых коронарных событиях неоднозначна. По данным одних авторов обозначенный цитокин является практически единственным противовоспалительным цитокином, при дефиците которого может происходить развитие ОКС [11]. С другой стороны, известно, что концентрация в крови ИЛ-10 у здоровых людей статистически достоверно ниже, нежели у пациентов с ОКС. Так, А. Siegbahn и соавт. [22] получили данные, свидетельствующие о повышенном уровне ИЛ-10, как о неблагоприятном прогностическом показателе у пациентов с ОКС.

При анализе концентрации ИЛ-10 в исследуемых группах, в группе ИМ отмечалось снижение концентрации данного цитокина к 12-14 суткам от развития заболевания, что согласуется с данными С.А. Бернс и соавт. [22] и предполагается, что снижение ИЛ-10 связано с его действием на провоспалительные цитокины (например, ИЛ-6) по принципу обратной связи.

Несмотря на данные литературы по поводу прогностической роли повышенной активности ИЛ-10 в развитии фатальных и нефатальных коронарных событий [5], мы не получили достоверных данных по активности протеолитического фермента для подтверждения вышеизложенной информации. С другой стороны, мы получили достоверные данные о повышенной БАПНА-амидазной активности сыворотки крови у пациентов с ИМ по сравнению с группой сравнения и группы ССН с группой сравнения. Активность данного фермента снижалась до референсных значений после 12-14 суток с начала симптомов ИМ. Не обнаружено данных других авторов по схожей тематике, поэтому мы не имеем возможности сравнивать полученные результаты с какими-либо другими.

Полученная в результате модель оценки риска имеет наибольший показатель AUC (более 0,92), среди моделей риска острых коронарных событий, включающих цитокины в свой состав (модель А.В. Шмидта, KEM Score, табл. 6) и с которыми возможно частичное корректное сравнение наших показателей [17].

Полное корректное сравнение невозможно, ввиду разницы в интерпретируемых результатах: в нашей модели оценивается риск развития ОКС до развития самого события, а в сравниваемых моделях рассматривается развитие повторного коронарного события в течение определенного срока.

Выводы

1. У пациентов с ИМ отмечено статистически значимое повышение концентраций интерлейкинов 6, 8, а также ФНО- α , sVCAM-1 и БАПНА-амидазы по сравнению с пациентами с ССН. У пациентов с ИМ выявлено статистически значимое снижение ИЛ-6 и ИЛ-10 на 12-14 сутки пребывания в стационаре.
2. Пациенты, у которых отмечается наличие трех и более следующих признаков одновременно: концентрация интерлейкина-6 >3,045 пг/мл, интерлейкина-8 >26,615 пг/мл, фактора некроза опухолей α >29,701 пг/мл, sVCAM-1 >44,36 пг/мл, активность БАПНА-амидазы >2,173 пкат, имеют шанс развития ОКС в 19 (Ме;LQ-UQ: 3,626-76,952) раз больший, чем пациенты, не имеющие данного сочетания признаков. Специфичность предлагаемой модели составляет 77,19%, чувствительность – 89,74%, процент правильного прогноза (ДЭ) – 83,46% (AUC=0,927, p<0,001).

Литература

1. Libby P. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32 (9): 2045–2051.
2. Каштанова Е. В., Чернявский А. М., Полонская Я. В. и соавт. Исследование комплекса биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом *Российский кардиологический журнал* 2016, 2 (130): 60–64.
3. Nicoloff G., Petkova-Botzova M., Baydanoff S. Serum levels of elastin and collagen-derived peptides in children with high risk of atherosclerosis/ *Int. J. Obes.* 1995; 19: 120 p.
4. Paczek L., Michalska W., Bartlomiejczyk I. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process. *Age ageing.* 2008; 37: 318-323.
5. Прудников А. Р., Шупакова А. Н., Окулич В. К. Ферментативная протеолитическая активность, которая определяется в биологических объектах. *Электронный периодический научный журнал «SCI-ARTICLE.RU».* 2016; 36: 123-141.
6. Прудников А. Р., Шупакова А. Н. Роль цитокинов в диагностике нестабильности атеросклеротической бляшки. *Вестник ВГМУ.* 2018; 17 (5): 28-42.
7. Тагиева Н. Р., Шахнович Р. М., Миронов В. М. и соавт. Инвазивные методы выявления нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. *Кардиология.* 2014; 11: 46-56.
8. Куликов В. П. и соавт. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. М.: СТРОМ; 2007, 512 с.
9. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И. Роль ультразвука в выявлении суррогатных маркеров атеросклероза. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2011;1:98-104.
10. Данилова М. А., Байдина Т. В. Роль цитокинов сыворотки крови в патогенезе каротидного атеросклероза. *Врач-аспирант.* 2011; 46 (3): 163-169.
11. Кухарчук В. В., Зыков К. А., Масенко В. П. и соавт. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. *Биохимические и иммунологические аспекты. Кардиологический вестник.* 2007; 2 (2): 48-55.
12. Бернс С. А., Зыкова Д. С., Шмидт Е. А. и соавт. Клиническая и прогностическая значимость мультифокального атеросклероза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология.* 2012; 7: 4–8.
13. Белокопытова И. С., Москалец О. В., Палеев Ф. Н. и соавт. Диагностическое значение молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни. *Атеросклероз и дислипидемия.* 2013; 4: 62-65.
14. Гусев Д. Е., Пальцева Е. М., Потиевский Б. Г. Молекулы адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 при различных формах ишемической болезни сердца. *Кардиология.* 2009; 2: 11-14.
15. Шахнович Р.М., Басинкевич А.Б., Руда М.Я. Роль инфекционного и воспалительного факторов в развитии острого коронарного синдрома. *Сердечно-сосудистая патология Современное состояние проблемы: сб. тр. к 80-летию акад. Е. И. Чазова. М., 2009, 343-363.*
16. Mistry A., Savic S. & van der Hilst, J.C.H. Interleukin-1 Blockade: An Update on Emerging Indications. *BioDrugs.* 2017; 31(3): 207–221.
17. Прудников, А. Р., Шупакова А.Н. Мультифокальный атеросклероз — один из главных факторов риска, ускоряющий развитие острых сердечно-сосудистых событий. *Медицинский академический журнал.* 2018; 18(2): 29-42.
18. Окулич В. К., Косинец А. Н., Сенькович С. А. и соавт. Определение БАПНА-амидазной активности микроорганизмов, сывороток крови и иммуноглобулинов класса G. *Инструкция по применению.* 2002; Регистрационный № 6-0101.
19. Колчанова Н. Э., Окулич В. К., Шилин В. Е. Определение образования микробной биопленки бактериями периодонтального кармана и ее устойчивости к химическим и биологическим объектам. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2015; 3: 56-61.
20. Бернс С. А., Киприна Е. С., Шмидт Е. А. и соавт. Динамика изменений уровней цитокинов на госпитальном этапе у больных с различными клиническими вариантами острого коронарного синдрома. *Медицинская иммунология.* 2016; 18 (1): 33-40.
21. Новиков Д.К., Новиков П.Д. *Клиническая иммунология. Учебное пособие - Витебск: ВГМУ, 2006, 392 с.*
22. Шаленкова М. А., Мухаметова Э. Т., Михайлова З. Д. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина.* 2013; 11: 14-20.
23. Турмова Е.П., Маркелова Е.В., Силаев А.А.и соавт. Особенности цитокинового статуса у больных с атеросклерозом. *Медицинская иммунология.* 2014; 16(4): 323-332.
24. Schwartz T. H., Yates G. N., Ghobrial M. et al. Pathologic characteristics of recurrent carotid artery stenosis. *J Vasc Surg.* 1987; 5: 280-288.
25. Ridker P. M., Buring J. E., Shih J., et al. Prospective study of c-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998; 98(8): 731-733.
26. Петрищев Н. Н., Васина Е. В. Содержание sVCAM-1 и уровень циркулирующих CD105-«положительных» моноклеаров периферической крови при остром коронарном синдроме в сочетании с гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия.* 2010; 6: 74-77.

Сведения об авторе:

Прудников Александр Русланович - аспирант кафедры внутренних болезней УО " ВГМУ", г. Витебск, ул. Богатырева 13-56 МТС 8 029 515 80 15, e-mail: prudnikov92@yandex.ru

Поступила 22.01.2019 г.