

## Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза

Хлынова О. В.<sup>1</sup>, Шишкина Е. А.<sup>1</sup>, Абгарян Н. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера" Минздрава России. Пермь; <sup>2</sup>ГБУЗ ПК "Клинический кардиологический диспансер". Пермь, Россия

**Цель.** Изучение ассоциации цитокинового статуса и степени выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ).

**Материал и методы.** В период с 11.2018г по 07.2019г в исследование были включены 92 пациента с ИМ, госпитализированных в отделение кардиологии ГБУЗ ПК "Клинический кардиологический диспансер" г. Перми. Группу контроля составили 23 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца. Помимо стандартного обследования, методом иммуноферментного анализа всем пациентам проводилось определение концентрации в крови интерлейкинов (ИЛ)-6, -10, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α, С-реактивного белка).

**Результаты.** Результаты исследования демонстрируют значимое повышение плазменного уровня ИЛ-6, ФНО-α и С-реактивного белка в группе пациентов с ИМ по сравнению с группой контроля. Увеличение концентрации ИЛ-6, ФНО-α, а также цитокинового индекса (ЦИ) — ИЛ-6/ИЛ-10 происходит пропорционально степени выраженности коронарного атеросклероза. Установлена прямая зависимость между индексом тяжести поражения коронарных артерий (КА) Gensini score и ИЛ-6, ФНО-α, ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10.

**Заключение.** Дальнейшее изучение показателей цитокинового профиля у больных ИМ позволит расширить патогенетические представления об атеросклерозе коронарных артерий. Повышение сывороточных концентраций ИЛ-6, ФНО-α и ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10 ассоциировано с нарастанием степени атеросклероза КА и может быть использовано в качестве возможного предиктора тяжести атеросклеротического поражения артерий коронарного русла.

**Ключевые слова:** цитокины, инфаркт миокарда, индекс Gensini, взаимосвязь.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 30/06-2019

Рецензия получена 22/08-2019

Принята к публикации 04/09-2019



**Для цитирования:** Хлынова О. В., Шишкина Е. А., Абгарян Н. И. Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2316. doi:10.15829/1728-8800-2020-2316

### Cytokine status in patients with myocardial infarction as a possible predictor of coronary atherosclerosis severity

Khlynova O. V.<sup>1</sup>, Shishkina E. A.<sup>1</sup>, Abgaryan N. I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>E.A. Wagner Perm State Medical University. Perm; <sup>2</sup>Clinical Cardiology Dispensary. Perm, Russia

**Aim.** To study the association of cytokine status with coronary atherosclerosis severity in patients with myocardial infarction (MI).

**Material and methods.** Between 11.2018 and 07.2019, 92 patients hospitalized with MI in Perm Clinical Cardiology Dispensary were included in the study. The control group consisted of 23 patients with stable coronary artery disease. In addition to the standard examination, enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the levels of interleukins (IL)-6, -10, tumor necrosis factor alpha (TNF-α), C-reactive protein.

**Results.** Significant increase in plasma IL-6, TNF-α and C-reactive protein levels in MI patients compared with the control group. The increase in the concentration of IL-6, TNF-α, as well as the IL-6/IL-10 ratio occurs in proportion to coronary atherosclerosis severity. A direct correlation of Gensini score with IL-6, TNF-α, and IL-6/IL-10 ratio was established.

**Conclusion.** Further study of cytokine profile parameters in MI patients will help a clearer understanding pathogenesis of coronary artery atherosclerosis. An increase in concentrations of IL-6, TNF-α, and IL-6/IL-10 ratio is associated with an increase in coronary atherosclerosis severity and can be used in practice for its prediction.

**Key words:** cytokines, myocardial infarction, Gensini score, relationship.

**Relationships and Activities:** none.

Khlynova O. V. ORCID: 0000-0003-4860-0112, Shishkina E. A. \* ORCID: 0000-0001-6965-7869, Abgaryan N. I. ORCID: 0000-00001-6946-5545.

\*Corresponding author: doctor.shishkina@yandex.ru

**Received:** 30/06-2019

**Revision Received:** 22/08-2019

**Accepted:** 04/09-2019

**For citation:** Khlynova O. V., Shishkina E. A., Abgaryan N. I. Cytokine status in patients with myocardial infarction as a possible predictor of coronary atherosclerosis severity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2316. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2316

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: doctor.shishkina@yandex.ru

Тел.: +7 (902) 833-69-33, +7 (922) 313-94-15

[Хлынова О. В. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-4860-0112, Шишкина Е. А. \* — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6965-7869, Абгарян Н. И. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-00001-6946-5545].

## Введение

По данным Росстата в 2016г в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 904055 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Существенный вклад в структуру общей и сердечно-сосудистой смертности вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС). Установлено, что ИБС, как хроническое заболевание, имеет периоды стабильного течения и обострений. Инфаркт миокарда (ИМ), представляя собой один из вариантов дестабилизации “хронической” ИБС, зачастую приводит к инвалидизации трудоспособного населения, росту экономических затрат. Высокая распространенность и социальная значимость ИМ диктуют необходимость поиска универсальных прогностических маркеров, которые имели бы последующее значение в диагностике и профилактике ИБС.

Проведенные эпидемиологические исследования позволяют отнести возраст, мужской пол, курение, гиперлипидемию, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета к хорошо изученным факторам риска развития ИБС [2]. Помимо этого, в качестве одного из центральных звеньев патогенеза ИБС рассматривается воспалительная реакция [3]. Фундаментальная роль воспаления установлена на всех этапах атерогенеза: от его инициации до развития, в конечном итоге, тромботических осложнений. В ряде клинических исследований авторами показана существенная роль С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ)-1, -6, -8, -10 как в формировании и прогрессировании атеросклероза, так и в повреждении атеросклеротической бляшки с развитием острых коронарных событий [4, 5]. Известно, что избыточная продукция медиаторов воспаления при ИМ приводит к развитию синдрома системной воспалительной реакции и осложнений [6, 7].

Вместе с тем следует отметить, что работы, в которых цитокиновый статус у больных ИМ был бы представлен в зависимости от тяжести поражения артерий коронарного бассейна, немногочисленны. Все вышесказанное предопределило актуальность настоящего исследования.

Цель — изучить взаимосвязь цитокинового статуса с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) у больных ИМ.

## Материал и методы

В исследование были включены 92 пациента, госпитализированных в ГБУЗ ПК “Клинический кардиологический диспансер” в течение 24 ч от момента начала заболевания с установленным диагнозом ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST в период с 11.2018г по 07.2019г.

Диагноз ИМ устанавливали согласно клиническим, электрокардиографическим и лабораторным критериям в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России. Исследование носило открытый проспективный характер. На проведение работы было получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО ПГМУ им. Академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 8 от 02.10.2018). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты с тяжелыми сопутствующими и клинически значимыми ассоциированными состояниями (сахарным диабетом, острым нарушением мозгового кровообращения давностью <1 года, онкологическими, острыми инфекционными и аллергическими заболеваниями, заболеваниями крови, тяжелой почечной и печеночной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью >II функционального класса (ФК) по NYHA на момент развития ИМ), отсутствие письменного согласия на участие в исследовании.

Всем пациентам проводились биохимический и “развернутый” общий анализ крови, определялись показатели липидного спектра. На 5-7 сут. развития ИМ утром натощак у всех обследуемых проводился забор крови путем пункции кубитальной вены по стандартизированной методике. Кровь центрифугировали, полученные образцы хранились в замороженном состоянии при температуре -70° С. Для определения концентрации в крови ИЛ-6, -10, ФНО- $\alpha$  использовали метод иммуноферментного анализа. Концентрацию СРБ определяли высокочувствительным методом иммуноферментного анализа. Использовали наборы реактивов производства ЗАО “Вектор-Бест”, г. Новосибирск.

Помимо стандартного инструментального обследования всем пациентам группы наблюдения выполнялась селективная коронарная ангиография. При анализе коронарных ангиограмм оценивались локализация поражения, процент имеющегося стеноза и количество стенозированных сегментов КА. В соответствии с алгоритмом подсчета по стандартной методике определяли индекс Gensini score [8]. В зависимости от степени стеноза КА присваивали соответствующие баллы. Для сужений 25%, 50%, 75%, 90%, 99%, 100% были определены баллы 1, 2, 4, 8, 16 и 32, соответственно. Полученное значение умножали на коэффициент от 0,5 до 5,0 с учетом локализации стеноза КА.

Контрольную группу составили 23 пациента, сопоставимых по полу, возрасту, основным факторам сердечно-сосудистого риска, с установленным согласно современным рекомендациям диагнозом стабильной стенокардии II-III ФК.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft, USA). Для проверки типа распределения количественных данных использовался критерий Шапиро-Уилка. Учитывая, что распределение большинства количественных признаков не соответствовало нормальному, для описания признаков использовали медиану (Me), 25й и 75й процентиля. Для сравнения количественных признаков применяли тест Манна-Уитни. Для определения характера связи между изучаемыми параметрами использовали

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика больных с ИМ

Параметр	Всего, n (%)
Возраст, лет	49,01 (44; 55)
Мужчины, n (%)	79 (85,9%)
Женщины, n (%)	13 (14,1%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,69 (25,6; 31,7)
Ожирение, n (%)	26 (28,2%)
Курение, n (%)	62 (67,4%)
Гиперхолестеринемия, n (%)	59 (64,1%)
Артериальная гипертензия, n (%)	67 (72,8%)
ПИКС в анамнезе, n (%)	9 (9,7%)
Q-ИМ, n (%)	65 (70,66%)
ИМ передней локализации, n (%)	52 (56,53%)
ИМ непередней локализации, n (%) (включая нижний, боковой, задний)	40 (43,47%)
Killip II-IV, n (%)	4 (4,21%)

Примечание: данные представлены в виде числа больных (%) или медианы, 25-го, 75-го перцентилей, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ИМТ — индекс массы тела.

коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Среди наблюдаемых пациентов с ИМ преобладали мужчины — 79 (85,9%) человек. Клинико-anamnestическая характеристика больных ИМ представлена в таблице 1. Возраст обследуемых находился в пределах 26–60 лет, медиана возраста пациентов составила 49,01 (44; 55) лет. Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ИМ наиболее часто встречались артериальная гипертензия (72,8%), курение (67,4%), гиперхолестеринемия (64,1%). В качестве сопутствующего диагноза у каждого третьего больного ИМ встречалось ожирение (28,2%). Перенесенный ранее ИМ отмечался у 9 (9,7%) человек. Наиболее часто встречался Q-ИМ (70,7%), передний ИМ (56,3%). ИМ с подъемом сегмента ST регистрировали у 71 (77,2%) пациента. Среди поступивших пациентов острую сердечную недостаточность II–IV ФК по классификации Killip диагностировали у 4,2% пациентов.

В представленном исследовании поражение в бассейне одной КА определялось у 48 (52,2%) пациентов, двух КА — у 26 (28,3%), трех КА — у 18 (19,6%) пациентов. При анализе коронароангиограмм проводили подсчет индекса Gensini score. Значения индекса Gensini находились в диапазоне от 1 до 192 баллов, медиана составила 53,2 (30; 63,5). Далее все пациенты были разделены на группы по медиане для шкалы Gensini: умеренное поражение КА от 1 до 53 баллов ( $n=56$ , 60,9%), выраженное поражение КА  $>53$  баллов ( $n=36$ , 39,2%).

При сравнении пациентов в зависимости от локализации и вариантов ИМ значимых различий в показателях уровней маркеров воспаления не получено. Вместе с тем, средние значения ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и СРБ значимо отличались от таковых в сравнении с группой контроля ( $n=23$ ). Для ИЛ-6 в группе пациентов с ИМ среднее значение составило 8,18 (1,9; 9,39) пг/мл vs 1,35 (0,93; 2,03) пг/мл в группе пациентов со стабильной стенокардией ( $p < 0,0001$ ), для СРБ — 25,28 (5,25; 36,25) vs 4,02 (1,38; 7,99) мг/л ( $p < 0,0001$ ), для ФНО- $\alpha$  — 6,87 (1,57; 8,46) vs 0,41 (0,001; 0,67) пг/мл, соответственно ( $p < 0,0001$ ).

Полученные результаты имеют патогенетическое объяснение и находят подтверждение в работах других отечественных и зарубежных исследователей [9–11]. Значимое повышение плазменного уровня маркеров воспаления у пациентов с ИМ происходит в рамках системного воспалительного ответа.

Следующим этапом исследования было определение уровня маркеров воспаления в зависимости от тяжести поражения КА. Сравнение концентраций маркеров воспаления не выявило статистически значимых различий в зависимости от морфологии коронарного атеросклероза. Тем не менее, в группе пациентов с трехсосудистым поражением КА, цитокиновый индекс (ЦИ), рассчитанный как соотношение провоспалительного ИЛ-6 к противовоспалительному ИЛ-10, статистически значимо превышал таковой у пациентов с однососудистым поражением КА — 3,91 (1,15; 5,32) vs 2,07 (0,58; 2,15), соответственно ( $p=0,04$ ). Уровни ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , а также значение ЦИ были статистически значимо выше у пациентов с более тяжелым поражением КА (таблица 2). Значения СРБ и ИЛ-10 в указанных группах пациентов значимо не отличались.

Поиск корреляций позволил определить прямую достоверную зависимость между значениями ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  и уровнем глюкозы крови —  $R=0,22$ ,  $p=0,04$ ;  $R=0,25$ ;  $p=0,02$ ,  $R=0,21$ ;  $p=0,04$ , соответственно; ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и индексом атерогенности —  $R=0,27$ ,  $p=0,013$ ;  $R=0,28$ ;  $p=0,01$ , соответственно; ИЛ-6, СРБ, ФНО- $\alpha$ , ЦИ и значением скорости оседания эритроцитов —  $R=0,35$ ,  $p=0,01$ ;  $R=0,48$ ;  $p < 0,0001$ ;  $R=0,36$ ,  $p < 0,0001$ ;  $R=0,34$ ;  $p=0,001$ , соответственно. Определены достоверные положительные корреляции между уровнями ИЛ-6 и ИЛ-10, ИЛ-6 и СРБ, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ЦИ. Положительные прямые связи определены также для уровней СРБ и ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  и ЦИ. Наиболее сильные взаимосвязи получены для ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 ( $R=0,99$ ,  $p < 0,0001$ ), а также ЦИ и ФНО- $\alpha$  ( $R=0,72$ ,  $p < 0,0001$ ) (таблица 3). Полученные результаты свидетельствуют об однонаправленности изменения цитокинового профиля и согласуются с данными, представленными другими исследователями [6]. При анализе связей между уровнями маркеров воспаления и фракцией выброса левого желудочка,

Таблица 2

Маркеры воспаления у пациентов с ИМ  
в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза

Маркеры воспаления	Шкала Gensini, баллы		p
	<53, n=56 (60,86%)	>53, n=36 (39,14%)	
ИЛ-6, пг/мл	7,0 (1,49; 8,02)	10,41 (2,89; 14,76)	0,036*
ИЛ-10, пг/мл	4,32 (2,13; 6,34)	3,28 (0,85; 5,2)	нд
СРБ, мг/л	23,31 (4,0; 35,45)	27,6 (6,2; 42,5)	нд
ФНО-α, пг/мл	5,81 (7,06; 10,8)	8,87 (2,75; 13,22)	0,031*
ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10	1,57 (0,49; 1,86)	3,86 (1,21; 6,2)	0,0002*

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го, 75-го перцентилей, нд — недостаточно, \* — различия статистически значимы.

Таблица 3

Взаимосвязь маркеров воспаления с клиническими,  
биохимическими и ангиографическими параметрами

Фактор	ИЛ-6 (пг/мл)		ИЛ-10 (пг/мл)		СРБ (мг/л)		ФНО-α (пг/мл)		ЦИ	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Возраст	0,17	0,1	0,05	0,956	0,035	0,738	0,16	0,122	0,17	0,118
Пол	0,07	0,465	0,67	0,5	0,05	0,624	0,06	0,529	0,04	0,671
Курение	0,047	0,675	-0,09	0,389	-0,07	0,487	0,05	0,645	0,09	0,423
Глюкоза	0,22	0,04*	0,25	0,02*	0,16	0,12	0,21	0,04*	0,03	0,780
Общий ХС	0,17	0,12	0,08	0,456	0,2	0,05	0,17	0,11	0,15	0,170
СОЭ	0,35	0,01*	-0,08	0,445	0,48	0,000*	0,36	0,000*	0,34	0,001*
ИЛ-6	-	-	0,58	0,000*	0,59	0,000*	0,99	0,000*	0,72	0,000*
ИЛ-10	0,58	0,000*	-	-	0,41	0,000*	0,57	0,000*	-0,18	0,095
СРБ	0,59	0,000*	0,41	0,000*	-	-	0,59	0,000*	0,31	0,003*
ФНО-α	0,99	0,000*	0,57	0,000*	0,59	0,000*	-	-	0,72	0,000*
Класс Killip II-IV	0,39	0,02	0,18	0,30	0,15	0,401	0,39	0,024	0,25	0,157
ФЖ	0,28	0,038*	0,18	0,180	0,18	0,180	0,28	0,042*	0,14	0,329
Стеноз ствола ЛКА	0,26	0,013*	0,23	0,033*	0,005	0,962	0,26	0,013*	0,17	0,118
Индекс Gensini	0,24	0,023*	-0,02	0,83	0,07	0,501	0,25	0,021*	0,39	0,0003*
ФВ ЛЖ	-0,13	0,220	0,01	0,922	-0,07	0,503	-0,13	0,207	-0,21	0,059

Примечание: ЛКА — левая КА, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФЖ — фибрилляция желудочков, ХС — холестерин, R — коэффициент корреляции, \* — различия статистически значимы.

показателями холестерина обмена, возрастом, полом и статусом курения пациентов достоверные корреляции отсутствовали (таблица 3). Вместе с тем, установлена положительная связь между уровнями ИЛ-6, ФНО-α и классом острой сердечной недостаточности по классификации Killip ( $R=0,39$ ,  $p=0,02$ ;  $R=0,39$ ,  $p=0,024$ ), а также развитием фибрилляции желудочков, возникшей во время процедуры чрескожного коронарного вмешательства ( $R=0,28$ ,  $p=0,038$ ,  $R=0,28$ ,  $p=0,042$ ).

Отдельно было выявлено наличие положительной взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов и ангиографическими характеристиками пациентов с ИМ. Наличие стеноза ствола левой коронарной артерии напрямую коррелирует с плазменными уровнями ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α ( $R=0,26$ ,  $p=0,013$ ,  $R=0,23$ ,  $p=0,033$ ,  $R=0,26$ ,  $p=0,013$ ). Кроме того, установлена прямая связь между индексом тяжести поражения КА Gensini score и ИЛ-6, ФНО-α ( $R=0,24$ ,  $p=0,023$ ,  $R=0,25$ ,  $p=0,021$ ). При

этом наиболее выраженная взаимосвязь отмечена между ЦИ и количеством баллов по шкале Gensini score ( $R=0,39$ ,  $p=0,0003$ ).

## Обсуждение

Значимое повышение маркеров воспаления в сыворотке крови больных ИМ в сравнении с группой контроля свидетельствует о ключевой роли воспаления в развитии атеросклероза. Известно, что вследствие асептического некроза при ИМ происходит существенная активация системного воспалительного ответа, а пациенты с ИМ находятся в острой стадии воспалительной реакции [11]. В литературе накоплено достаточное количество работ, подтверждающих, что именно провоспалительные цитокины играют важную роль в прогрессировании ИБС и развитии острого коронарного синдрома. Среди провоспалительных цитокинов особого внимания заслуживают ИЛ-6 и ФНО-α. Установлено, что ИЛ-6 продуцируется фибробластами, эндотелиальными клетками, моно-



цитами, кардиомиоцитами, адипоцитами, гладкомышечными клетками КА. Роль ИЛ-6 в развитии и прогрессировании атеросклероза не вызывает сомнений. Согласно метаанализу, включившему данные 125222 участников 82 исследований, установлена взаимосвязь между развитием ИБС и уровнем ИЛ-6 [5]. В другом исследовании (2007) [12] определено, что исходная концентрация ИЛ-6 служит независимым предиктором прогрессирования атеросклероза в течение 5 лет наблюдения. Сообщается, что концентрация ИЛ-6 может не только отражать тяжесть течения атеросклероза, но и косвенно характеризовать стабильность атеросклеротической бляшки. В свою очередь, ФНО- $\alpha$ , продуцируемый моноцитами и макрофагами, является “многофункциональным” цитокином воспаления, который за счет активации различных рецепторов обладает способностью определять уровень экспрессии провоспалительных цитокинов, прогрессирование атеросклероза, а также повреждение атеросклеротической бляшки [13]. Кроме того, в настоящее время широко обсуждается прогностическая роль маркеров воспаления в развитии осложнений ИМ. В одном из исследований (2017) было показано, что повышение сывороточных значений ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  ассоциируется с развитием острой левожелудочковой недостаточности и высокой вероятностью смертельного исхода [6].

Несмотря на актуальность представленной проблемы и большое количество работ, подтверждающих взаимосвязь ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  с развитием и исходами ИМ, имеется ограниченное количество публикаций, в которых уровень маркеров воспаления представлен в зависимости от тяжести поражения артерий коронарного бассейна. В исследовании (2011) [14] повышение степени активности субклинического поражения происходило при увеличении степени стенозов КА.

В настоящее время шкала Gensini является удобным инструментом в оценке степени тяжести коронарного атеросклероза, поскольку учитывает не только степень и локализацию стенозов КА, но и их функциональную значимость. Известны данные и о прогностической значимости этой шкалы. По результатам наблюдения (2012) с участием 10 тыс. пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией, через год наибольшее количество летальных исходов было зафиксировано у пациентов, имевших значение баллов по шкале Gensini  $>53$  [15]. Тем не менее, данные об исследованиях, в которых проводилось бы изучение ассоциации маркеров воспаления и степени выраженности коронарного атеросклероза с учетом баллов по шкале Gensini, в отечественной литературе отсутствуют.

Все вышесказанное дает основание предположить, что дальнейшее изучение прогностической значимости маркеров воспаления у больных ИМ и уточнение ассоциации их плазменного уровня со степенью выраженности коронарного атеросклероза представляется достаточно перспективным.

Полученные результаты демонстрируют наличие статистически значимо более высоких плазменных концентраций ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  у пациентов с более выраженным атеросклеротическим поражением КА (10,41 (2,89; 14,76) vs 7,0 (1,49; 8,02) пг/мл,  $p=0,036$  и 8,87 (2,75; 13,22) vs 5,81 (7,06; 10,8) пг/мл,  $p=0,031$ , соответственно). Наличие установленных положительных корреляций между индексом Gensini и значениями ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  (таблица 3) подтверждает участие указанных маркеров воспаления в реализации воспалительного ответа у больных ИМ и может служить дополнительным предиктором степени тяжести коронарного атеросклероза.

С учетом имеющихся в настоящее время доказательств роли цитокинов в прогнозе развития сердечно-сосудистых событий, можно полагать, что определение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов у больных ИМ представляет несомненный интерес.

В представленной работе, несмотря на отсутствие значимых различий в уровне противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в зависимости от степени поражения КА, определение ЦИ, рассчитанного как соотношение провоспалительного ИЛ-6 к противовоспалительному ИЛ-10, позволило выявить статистически значимые различия. Действительно, пациенты с индексом Gensini  $>53$  баллов характеризовались более высоким ЦИ (3,86 (1,21; 6,2) vs 1,57 (0,49; 1,86),  $p=0,0002$ ). Установлена прямая зависимость между тяжестью поражения КА и ЦИ ИЛ6/ИЛ10 ( $R=0,39$ ,  $p=0,0003$ ).

## Заключение

Таким образом, развитие ИМ сопровождается повышением уровней плазменных концентраций ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , а степень активации указанных цитокинов зависит от тяжести атеросклеротического поражения артерий коронарного русла. Увеличение ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10 у пациентов с ИМ происходит пропорционально тяжести коронарного атеросклероза. Возникновение таких осложнений ИМ, как острая сердечная недостаточность и фибрилляция желудочков, ассоциировано с повышением ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ .

Дальнейшее изучение показателей цитокинового профиля у больных ИМ с расчетом ЦИ позволит расширить патогенетические представления об атеросклерозе КА. ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10 могут обладать диагностической ценностью в идентификации пациентов с тяжелым атеросклеротическим поражением КА. Последующее наблюдение за возможными неблагоприятными исходами в группе пациентов с избыточной активацией цитокинового статуса может иметь определенную прогностическую значимость.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Official website of Federal state statistics service. (in Russ.) Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. [http://www.gks.ru/bgd/regl/b17\\_13/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_13/Main.htm) (22.07.2019).
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
3. Libby P, Ridker MP, Hansson KG, et al. Inflammation in atherosclerosis. From pathology to practice. JACC. 2009;54(23):2129-38. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.009.
4. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2010;17(1):1-11. doi:10.5551/jat.2600.
5. Sarwar N, Butterworth A, Freitag D, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. Lancet. 2012;379(9822):1205-13. doi:10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
6. Soldatova OV, Kubyshev AV, Ushakov AV, et al. Proinflammatory cytokines changes in clinical course of acute myocardial infarction. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16(1):92-100. (In Russ.) Солдатова О.В., Кубышев А.В., Ушаков А.В. и др. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(1):92-100. doi:10.20538/1682-0363-2017-1-92-100.
7. Prudnikov AR, Shchupakova AN. The role of cytokines in the diagnosis of unstable atherosclerotic plaque. Vestnik VGMU. 2018;17(5):28-42. (In Russ.) Прудников А.Р., Щупакова А.Н. Роль цитокинов в диагностике нестабильности атеросклеротической бляшки. Вестник ВГМУ. 2018;17(5):28-42. doi:10.22263/2312-4156.2018.5.28.
8. Gensini GG A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. Am J Cardiol. 1983;51:606. doi:10.1016/S0002-9149(83)20105-2.
9. Chukaeva II, Orlova NV, Spiriyakina YaG, et al. Cytokine activity in patients with acute myocardial infarction. Russ J Cardiol. 2010;(4):5-9. (In Russ.) Чукаева И.И., Орлова Н.В., Спириякина Я.Г. и др. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда. Российский кардиологический журнал. 2010;(4):5-9. doi:10.15829/1560-4071-2010-4-5-9.
10. Oganov RG, Zakirova AD, Zakirova AN, et al. Immunoinflammatory response in acute coronary syndrome. Rational Pharmacother Card. 2007;(5):15-9. (In Russ.) Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. и др. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2007;(5):15-9.
11. Ong SB, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Alvilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles and novel therapeutic opportunities. Pharmacol Ther. 2018;186:73-87. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
12. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, et al. Relative value of inflammatory, hemostasis, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke. The Edinburgh artery study. Circulation. 2007;115:2119-27. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635029.
13. Zhang P, Wu X, Li G, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(14):e6569. doi:10.1097/MD.00000000000006569.
14. Zykov MV, Barbarash OL, Kashtalap VV, et al. Clinical and prognostic value of interleukin-12 in patients with acute myocardial infarction. Med. Immunol. 2011;13(2-3):219-26. (In Russ.) Зыков М.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В. и др. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда. Медицинская иммунология. 2011;13(2-3):219-26. doi:10.15789/1563-0625-2011-2-3-219-226.
15. Ndrepepa G, Tada T, Fusaro M. Association of coronary atherosclerosis burden with clinical presentation and prognosis in patients with stable and unstable coronary artery disease. Clin Res Cardiol. 2012;101(12):1002-11. doi:10.1007/s00392-012-0490-9.