

Информативность цитокинового профиля в прогнозировании осложнений у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких

А. В. Наумов, аспирант¹

Л. В. Сароянц, д.м. н, зав. лабораторно-экспериментальным отделом²

Т. В. Прокофьева, к.м.н., доцент¹

О. С. Полунина, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

Е. А. Полунина, к.м.н., доцент¹

¹Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, г. Астрахань

Informativeness of cytokine profile in predicting complications in patients with myocardial infarction on background of chronic obstructive pulmonary disease

A. V. Naumov, L. V. Saroyants, T. V. Prokofyeva, O. S. Polunina, E. A. Polunina

Astrakhan State Medical University, Leprosy Research Institute; Astrakhan, Russia

Резюме

Цель. Определить информативность цитокинового профиля (ИЛ-1β, ИЛ-2 и ИЛ-6) в прогнозировании осложнений у больных инфарктом миокарда (ИМ) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** Было обследовано 85 человек: 28 больных ИМ, 37 больных с коморбидной патологией (ИМ + ХОБЛ) и 20 соматически здоровых добровольца в качестве группы контроля. Определение уровней ИЛ-1β, ИЛ-2 и ИЛ-6 проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** При оценке цитокинового профиля у больных ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ наиболее выраженные различия между группами больных отмечались в уровнях ИЛ-6. При анализе ассоциации уровня ИЛ-6 с наличием ранних осложнений ИМ было установлено, что уровень ИЛ-6 у больных с осложненным ИМ достоверно выше, чем у больных с неосложненным течением. Самый высокий уровень ИЛ-6 регистрировался в подгруппе больных с осложненным течением ИМ на фоне ХОБЛ. Изучение уровней ИЛ-6 в зависимости от вида осложнений ИМ показало, что максимально высокие значения ИЛ-6 регистрировались в группе коморбидных пациентов с кардиогенным шоком и отеком легких. **Заключение.** При определении цитокинового статуса у больных ИМ на фоне ХОБЛ следует в качестве основного показателя рассматривать уровень ИЛ-6. Данный цитокин можно считать маркером левожелудочковой недостаточности, развивающейся в остром периоде у больных ИМ на фоне ХОБЛ.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкины, инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидная патология.

Summary

Objective. To determine the information content of the cytokine profile (IL-1β, IL-2 and IL-6) in predicting complications in patients with myocardial infarction (MI) against the background of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** In 85 people were examined: 28 patients with myocardial infarction, 37 patients with comorbid pathology (MI + COPD) and 20 somatically healthy volunteers as a control group. Determination of IL-1β, IL-2 and IL-6 levels was basing on enzyme immunoassay. **Results.** When assessing the cytokine profile in patients with MI and MI against the background of COPD, the most pronounced differences between groups of patients were observed in the levels of IL-6. Analyzing the association of the level of IL-6 with the presence of early complications of MI, it was found that the level of IL-6 in patients with complicated MI was significantly higher than in patients with uncomplicated course. The highest level of IL-6 was recorded in the subgroup of patients with complicated myocardial infarction during COPD. Studying the levels of IL-6 depending on the type of complications of myocardial infarction showed that the highest values of IL-6 were recorded in the group of comorbid patients with cardiogenic shock and pulmonary edema. **Conclusion.** When determining the cytokine status in patients with myocardial infarction on the background of COPD, the level of IL-6 should be considered as the main indicator. This cytokine can be considered a marker of left ventricular that developed in the acute period in patients with myocardial infarction on the background of COPD.

Key words: cytokines, interleukins, myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, comorbid pathology.

Введение

ХОБЛ и сердечно-сосудистая патология представляют собой яркий пример взаимоотношающихся патологических состояний, что обусловлено идентичностью факторов риска и единством ряда патогенетических звеньев [6]. Одним из таких звеньев является хроническое воспаление, определенная роль в котором

отводится цитокиновой активации. Высвобождающиеся интерлейкины и хемокины способствуют развитию дисфункции эндотелия, акселерации процессов атерогенеза и гиперкоагуляции [4].

В литературе имеются данные исследований иммунологических сдвигов при острых формах ИБС [1, 7]

и при ХОБЛ [2, 3]. Работы по изучению цитокинового профиля у коморбидных пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ [5, 6] единичны. Между тем оценка цитокинового профиля может способствовать углублению знаний о патогенезе и взаимовлиянии кардиореспираторной патологии, оказать помощь в оценке тяжести острой

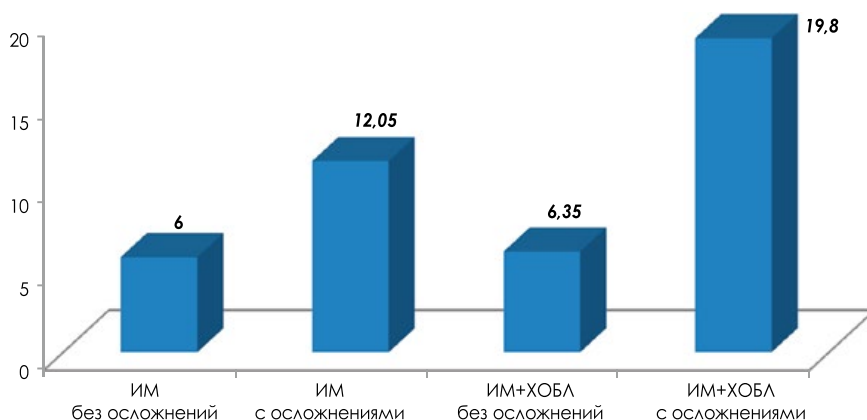


Рисунок. Уровень ИЛ-6 (пг/мл) в обследованных группах в зависимости от наличия осложнений в остром периоде инфаркта миокарда.

коронарной патологии у больных ХОБЛ и прогнозировании течения ИМ.

Цель

Определить информативность цитокинового профиля (ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6) в прогнозировании осложнений у больных ИМ на фоне ХОБЛ.

Материалы и методы

Было обследовано 65 больных, разделенных на две группы. Первую группу составили больные ИМ ($n = 28$), вторую — больные с ИМ на фоне ХОБЛ ($n = 37$). Группу контроля составили 20 соматически здоровых добровольцев Астраханского региона.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено этическим комитетом (заседание РНЭК от 15 сентября 2016 г., протокол № 1).

Обследование осуществлялось в условиях регионального сосудистого центра Александрo-Мариинской областной клинической больницы в 2016–17 гг. Возраст обследованных составил от 45 до 65 лет (средний возраст $54,8 \pm 2,4$ года). Все обследованные лица были сопоставимы по возрасту и полу.

Диагноз ХОБЛ с определением стадии заболевания устанавливался по рекомендациям, представленным программой «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилак-

тики хронической обструктивной болезни легких» (пересмотр 2014 г.). У 70 % больных ХОБЛ отмечалась тяжелая степень тяжести заболевания. Средняя длительность ХОБЛ составила 17,5 года. Средний индекс массы тела больных составил $28,2 \text{ кг/м}^2$.

ИМ развился на фоне уже верифицированного диагноза ХОБЛ. Постановка диагноза и лечение острого ИМ осуществлялись по общепризнанным стандартам специализированной медицинской помощи при остром ИМ. Критериями включения являлись наличие у пациентов документированного ИМ с подъемом сегмента ST не более 12 часов от момента ангинозного приступа, подтвержденного результатами ЭКГ и сывороточными маркерами некроза, ХОБЛ в анамнезе, возраст до 65 лет, а также информированное согласие на участие в исследовании.

Кровь на исследование брали утром натощак в пробирки без консервантов. Определение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6 было основано на методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител к соответствующему интерлейкину. Использовались наборы реагентов компании «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 11.0 (StatSoft, США). Вычисляли медиану и интерперцентильные размахи (Me, 25-й и 75-й перцентили). Для сравнения количественных признаков между

двумя независимыми группами применяли непараметрический критерий U Манна-Уитни. Наличие и силу связи между изучаемыми показателями оценивали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Во всех обследуемых группах больных уровни изучаемых цитокинов были статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (табл. 1). У больных ИМ уровень ИЛ-1 β составил $11,2 [9,6–17,4]$ пг/мл, у больных ИМ на фоне ХОБЛ — $13,7 [10,8–19,5]$ пг/мл. В обоих случаях это было достоверно выше, чем в группе контроля — $5,1 [4,7–6,9]$ пг/мл ($p < 0,05$).

Уровень ИЛ-2 составил $19,2 [14,7–24,7]$ пг/мл у больных ИМ и $24,1 [16,1–27,8]$ пг/мл у больных ИМ на фоне ХОБЛ, достоверно превышая значения данного показателя в группе контроля — $4,2 [2,2–7,7]$ пг/мл ($p < 0,01$).

Уровень ИЛ-6 у больных ИМ составил $8,6 [6,1–19,9]$ пг/мл, у больных ИМ на фоне ХОБЛ — $15,6 [6,5–28,4]$ пг/мл, что в обоих случаях статистически значимо ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) отличалось от значений в группе контроля — $0,97 [0,2–4,2]$ пг/мл. Примечательно, что при сравнении групп больных ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ между собой достоверные различия сохранялись только для ИЛ-6.

Учитывая, что наиболее выраженные различия между группами больных отмечались в значениях ИЛ-6, нам представлялось целесообразным проанализировать ассоциацию уровня этого интерлейкина с наличием ранних осложнений ИМ. Больные в обследуемых группах были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия осложнений в остром периоде ИМ. Среди обследованных пациентов течение заболевания без осложнений на госпитальном этапе отмечалось у 17 больных ИМ и у 14 больных ИМ на фоне ХОБЛ. Осложненное течение заболевания наблюдалось у 11

больных ИМ и у 23 больных ИМ на фоне ХОБЛ. Полученные данные представлены на рисунке.

Уровни ИЛ-6 не имели статистически значимых отличий в группах с неосложненным течением ИМ в качестве мононозонологии и неосложненным течением ИМ на фоне ХОБЛ — 6,0 [5,7–14,9] и 6,36 [4,55–7,25] пг/мл соответственно. Уровень ИЛ-6 у больных с осложненным ИМ в качестве мононозонологии составил 12,05 [7,5–18,4] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем у больных с осложненным течением ИМ в качестве мононозонологии. Самый высокий уровень ИЛ-6 регистрировался в подгруппе больных с осложненным течением ИМ на фоне ХОБЛ.

В дальнейшем была предпринята попытка проанализировать уровни ИЛ-6 в зависимости от вида осложнений ИМ. Среди осложнений ИМ в остром периоде отмечались: острая левожелудочковая недостаточность, проявившаяся кардиогенным шоком и отеком легких, и пароксизмальные нарушения ритма и проводимости. Полученные результаты представлены в табл. 2.

У больных ИМ, осложненным нарушениями ритма и проводимости, уровень ИЛ-6 составил 16,3 [7,4–22,6] пг/мл, у больных ИМ на фоне ХОБЛ с аналогичными осложнениями — 8,6 [2,2–16,8] пг/мл, между собой различия не были статистически значимы.

У больных с явлениями острой левожелудочковой недостаточности в остром периоде заболевания регистрировались более высокие показатели ИЛ-6. Так, при наличии кардиогенного шока у больных ИМ уровень ИЛ-6 составил 17,3 [7,4–22,6] пг/мл, а у больных ИМ на фоне ХОБЛ — 23,2 [12,4–26,5] пг/мл. Полученные значения превышали уровни ИЛ-6 у пациентов с нарушениями ритма и проводимости в соответствующих группах ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-6 у больных ИМ на фоне ХОБЛ был достоверно выше, чем в группе больных ИМ ($p < 0,05$).

Среди пациентов с отеком легких уровень ИЛ-6 составил 15,1 [7,4–19,5] пг/мл у больных ИМ и 20,1

Таблица 1
Значение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 в обследуемых группах

Показатель	Контроль, n = 20	ИМ, n = 28	ИМ+ХОБЛ, n = 37
ИЛ-1 β , пг/мл	5,1 [4,7–6,9]	11,2 [9,6–17,4]*	13,7 [10,8–19,5]*
ИЛ-2, пг/мл	4,2 [2,2–7,7]	19,2 [14,7–24,7]**	24,1 [16,1–27,8]**
ИЛ-6, пг/мл	0,97 [0,2–4,2]	8,6 [6,1–19,9]*	15,6 [6,5–28,4]***

Примечание: * — статистически значимые различия с группой контроля (* $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$); ° — статистически значимые различия с группой больных ИМ (° — $p < 0,05$, °° — $p < 0,01$); в скобках 25-й и 75-й процентиля.

Таблица 2
Уровни ИЛ-6 в зависимости от вида осложнений ИМ на госпитальном периоде

Осложнение	ИМ, n = 11	ИМ + ХОБЛ, n = 23
Нарушения ритма и проводимости	5,7 [1,4–10,9]	8,6 [2,2–16,8]
Кардиогенный шок	17,3 [7,4–22,6]*	23,2 [12,4–26,5]°°
Отек легких	15,1 [7,4–19,5]*	20,1 [10,4–28,9]°°

Примечание: * — статистически значимые различия с больными с нарушениями ритма и проводимости в данной группе (* $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$); ° — статистически значимые различия с больными ИМ с аналогичным осложнением ИМ ($p < 0,05$; °° — $p < 0,01$); в скобках 25-й и 75-й процентиля.

[10,4–28,9] пг/мл у больных ИМ на фоне ХОБЛ. Полученные значения достоверно превышали уровни ИЛ у больных с нарушениями ритма в данных группах и были сопоставимы с уровнями ИЛ у больных с кардиогенным шоком в соответствующих группах. Уровень ИЛ-6 у больных ИМ на фоне ХОБЛ достоверно превышал соответствующий показатель у больных ИМ в качестве мононозонологии.

Заключение

При оценке цитокинового профиля у больных ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ было выявлено статистически значимое повышение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6 по сравнению с группой контроля. Наиболее выраженные различия между группами больных отмечались в уровнях ИЛ-6. Его значения были максимальными у больных ИМ на фоне ХОБЛ и были достоверно выше соответствующих значений в группе больных ИМ. Можно предположить, что выброс провоспалительных цитокинов из очага воспаления в системный кровоток на фоне обострения ХОБЛ может быть фактором, провоцирующим развитие острой коронарной патологии [8, 9].

При анализе ассоциации уровня ИЛ-6 с наличием ранних осложнений ИМ было установлено, что уровень ИЛ-6 у больных с осложненным ИМ был достоверно выше, чем у больных с неосложненным течением ИМ. Наиболее высокий уровень ИЛ-6 регистрировался в подгруппе больных с осложненным течением ИМ на фоне ХОБЛ.

При осложненном течении ИМ максимально высокие значения ИЛ-6 регистрировались у пациентов с кардиогенным шоком и отеком легких. В этих подгруппах они были достоверно выше, чем в группе пациентов с ИМ с нарушениями ритма. В группе коморбидных пациентов с явлениями левожелудочковой недостаточности уровень ИЛ-6 был выше, чем у аналогичных пациентов с ИМ в качестве мононозонологии. Эти данные согласуются с результатами исследования Шаленковой М. А. с соавт. (2014), выявившей прямую зависимость уровня ИЛ-6 от тяжести его течения ИМ и осложнений [7]. В исследованиях Ritschel V. (2017) у пациентов с ИМ выявлена ассоциация уровня растворимого рецептора ИЛ-6 и риска ранней смерти и повторного ИМ [10].

Особенностью нашего исследования стало изучение цитокинового

статуса у коморбидных пациентов, больных ИМ, на фоне ХОБЛ. Полученные данные свидетельствуют о том, что при определении цитокинового статуса у больных ИМ на фоне ХОБЛ следует в качестве основного показателя рассматривать уровень ИЛ-6. Повышенный уровень ИЛ-6, выявленный в данном исследовании, ассоциируется с высоким риском осложнений ИМ в остром периоде заболевания. Данный цитокин можно считать маркером левожелудочковой недостаточности (кардиогенного шока и отека легких), развившейся в остром периоде у больных ИМ на фоне ХОБЛ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы

1. Аляви А. Л., Низомов А. А., Касимова Г. М. Клинико-диагностическое значение активации цитокинов и возможности коррекции нарушений у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. // Тезисы Рос. нац. конгр. кардиологов. — 2012. — № 0024. — С. 43–44.
2. Атякшин Д. А., Цветикова А. Н., Лобеева Н. В., А. В. Будневский, Е. С. Овсянников. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких // Успехи современного естествознания. — 2015. — № 9. — С. 195–197. www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35558 (дата обращения: 17.10.2018).
3. Виткина Т. И., Денисенко Ю. К., Сидлецкая К. А. Изменение экспрессии рецептора к ИЛ-6 на поверхности иммунокомпетентных клеток при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких // Медицинская иммунология. — 2017. — Т. 19. — № 2. — С. 191–196. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-2-191-196.
4. Межирова Н. М., Данилова В. В., Овчаренко С. С. Патологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа. // Медицина неотложных состояний. — 2011. — 1 (2). — С. 32–33.
5. Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Баздырев Е. Д., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л. Исходы инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Кемеровской области. // Рос. кард. жур. — 2014. — № 7 (111). — С. 91–97.
6. Провоторов В. М., Будневский А. В., Семенова Г. Г., Шишкина Е. С. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. // Клин. мед. — 2015. — № 93 (2). — С. 5–9.
7. Шаленкова М. А., Михайлова З. Д., Манюкова Э. Т., Басагина Т. А., Шишкина А. П. Уровни содержания интерлейкинов и мелатонина у больных острым коронарным синдромом. // Медицинская иммунология. — 2014. — Т. 16. — № 5. — С. 473–480. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-2-191-196 (in Russ.).
8. Kunadian V., Chan D., Ali H., Wilkinson N., Howe N., McColl E., Thornton J., von Wilmowitz-Moellendorf A., Holstein E. M., Burns G., Fisher A., Stocken D., De Souza A. Antiplatelet therapy in the primary prevention of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of a randomised controlled proof-of-concept trial (APPLE COPD-ICON2) // BMJ Open. — 2018. — Vol. 8. — № 5. — P. e020713. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020713.
9. La Torre G., Cocchiara R. A., Sordo E. L., Chiarianni M., Siliquini R., Firenze A., Maurici M., Agati L., Saulle R., Mannocci A. J. Counseling intervention to improve quality of life in patients with pre-existing acute myocardial infarction (AMI) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pilot study // J Prev Med Hyg. — 2018. — Vol. 59. — № 2. — P. E153–E158.
10. Ritschel V., Shetelig C., Seljelid L., et al. Evaluation of circulating levels of CCN2/connective tissue growth factor in patients with ST-elevation myocardial infarction. // Scientific Reports volume 7, Article number: 11945 (2017).

Для цитирования. Наумов А. В., Сароянц Л. В., Прокофьева Т. В., Полунина О. С., Полунина Е. А. Информативность цитокинового профиля в прогнозировании осложнений у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». — 2019 — Т. 3. — 22(397). — С. 33–36.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем 19–20 сентября 2019 года врачей трансфузиологов, гематологов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, специалистов клинической лабораторной диагностики, акушеров-гинекологов, ревматологов, нефрологов и других специалистов принять участие в работе II Ежегодной научно-практической конференции «Современные трансфузиологические технологии для медицинской практики. Год 2019: проблемы системы гемостаза. Анемии».

19 сентября — бизнес-отель «Аэростар», 1-й этаж, зал «Петровский» (г. Москва, Ленинградский проспект, 37, корп. 9).

20 сентября — конференц-зал Боткинской больницы, учебный центр для медицинских работников — Медицинский симуляционный центр Боткинской больницы (г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 22).

Мероприятие проводится при научно-методической поддержке организационно-методического отдела по трансфузиологии Департамента здравоохранения г. Москвы под эгидой главного внештатного специалиста-трансфузиолога ДЗМ проф. Буланова Андрея Юльевича.

Данная конференция включена в план конгрессно-выставочной деятельности под патронатом Департамента здравоохранения г. Москвы на 2019 год.

В рамках научной программы будут обсуждаться фундаментальные, клинические и трансфузионные проблемы:

- профилактика и преодоление резистентности к трансфузии тромбоцитов в гематологической клинике;
- оценка показаний для трансфузии тромбоцитов при массивном кровотечении;
- назначение антитромботической терапии пациентам с тромбоцитопенией в сосудистой клинике;
- проведение диализа пациентам с гепарининдуцированной тромбоцитопенией;
- ведение беременности у пациенток с тромбоцитопенией;
- эффективность вирус-инактивированных донорских тромбоцитов.

II ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**СОВРЕМЕННЫЕ
ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ
ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ
ПРАКТИКИ**

ГОД 2019

ПРОБЛЕМЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА. АНЕМИИ

МОСКВА
19-20
СЕНТЯБРЯ
2019 ГОДА

Организаторами подана заявка в координационный совет по развитию непрерывного медицинского образования с целью получения участниками баллов НМО.

Участие в конференции бесплатное.

Регистрация на сайтах: transfusiology.com

и med-marketing.ru/meropriyatiya/meropriyatiya_1316.html.

Контакты: оргкомитет научно-практических учебных мероприятий «Московская трансфузиология»

info@transfusiology.com

+7 (495) 641-82-39

transfusiology.com