

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ДЕПАРТАМЕНТ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ
КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ФГБУ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ
ПРОБЛЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СО РАМН
ГБОУ ВПО КЕМЕРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ - ЦИТОКИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ И
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Методические рекомендации

Кемерово 2012

«СОГЛАСОВАНО»

Ректор ГБОУ ВПО

КемГМА

Минздравсоцразвития

России

д.м.н., профессор

В.М. Ивойлов

« »



«СОГЛАСОВАНО»

Директор НИИ КПССЗ

СО РАМН

д.м.н., профессор

Б.Л. Барбарин

Б.Л. Барбарин

« »



«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник ДОЗН

Кемеровской области

В.В. Цой

В.В. Цой

« »

2012 г.



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ - ЦИТОКИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ И
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Методические рекомендации для врачей-кардиологов

Кемерово 2012

Методические рекомендации разработаны:

Зыков М.В., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ СО РАМН

Барбараш О.Л., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России, заведующая отделом мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ СО РАМН

Каретникова В.Н., доктор медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ СО РАМН

Кашталап В.В., кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ СО РАМН ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России

Рецензенты

1. Лебедева Н.Б., д.м.н., профессор кафедры подготовки первичного звена здравоохранения и СМП ФППС ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России

2. Огарков М.Ю., д.м.н., заведующий кафедрой кардиологии ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздравсоцразвития России

Методические рекомендации предназначены для врачей-кардиологов и могут быть использованы для обучения врачей сертификационных циклов по специальности кардиология

Содержание

1. Введение	6
2. Роль цитокинов в патогенезе атеросклероза	7
3. Определения цитокинов при неблагоприятном течении ИБС	11
А. Интерлейкин-6	11
Б. Интерлейкин-8	13
В. Интрелейкин-10	13
Г. Фактор некроза опухоли –альфа	14
Д. Интерлейкин-12	14
4. Многофакторная модель стратификации риска и её практическое применение	16

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНК	- артерии нижних конечностей
ИЛ	- интерлейкин
ИМ	- инфаркт миокарда
ИМпST	- инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST
КАГ	- коронарная ангиография
МФА	- мультифокальный атеросклероз
ПИКС	- постинфарктный кардиосклероз
ФНО- α	- фактор некроза опухоли альфа
ЦДС	- цветное дуплексное сканирование
ЧКВ	- чрескожное коронарное вмешательство
ЭКА	- экстракраниальные артерии
ОР	- Относительный риск

1. Введение

В литературе обсуждаются многочисленные теории возникновения и прогрессирования атеросклероза различной локализации. В настоящее время атеросклероз рассматривается с позиции хронической болезни артериальной стенки и предполагает вовлечение в патологический процесс как врожденных, так и адаптивных воспалительных механизмов, главную роль в которых играют медиаторы межклеточного взаимодействия - цитокины [1]. Они являются элементами сложной регуляторной системы, обеспечивающей паракринные, а в ряде случаев – аутокринные взаимодействия между клеточными участниками атерогенеза [2]. Доказано, что смещение равновесия в сторону преобладания деструктивных процессов посредством экспрессии и усиления активности провоспалительных цитокинов снижает прочность капсулы атеросклеротической бляшки, повышает протромботический статус, что создаёт условия для атеротромбоза и развития острых форм ишемической болезни сердца [3].

Таким образом, повреждение атеросклеротической бляшки в результате ее воспаления и разрыва с последующей агрегацией тромбоцитов является основным механизмом, приводящим к атеротромбозу и развитию острых коронарных событий [4].

Результатами многочисленных исследований было доказано, что уровни провоспалительных факторов выше у пациентов с нестабильной ИБС, чем у пациентов со стабильными [5] формами. Цитокины могут являться факторами неблагоприятного прогноза заболевания, они способны инициировать нестабильность других имеющихся гемодинамически незначимых коронарных и некоронарных атеросклеротической бляшек, что приводит к развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

2. Роль цитокинов в патогенезе атеросклероза

Фундаментальный иммунопатологический механизм воспалительных заболеваний, в том числе развития и прогрессирования атеросклероза, связан с дисбалансом между активностью Т-хелперных клеток 1-го и 2-го типов [6]. Наиболее перспективной теорией атерогенеза является то, что первичным триггером атеросклеротического процесса может оказаться накопление и повышенное содержание цитокинов в периферической крови на фоне изменений исходного уровня холестерина [2]. Известно, что атерогенный холестерин существует главным образом в форме липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), и в настоящее время интенсивно развивается гипотеза о том, что модифицированные (окисленные) ЛПНП являются главным пусковым фактором гиперпродукции цитокинов при атерогенезе [7]. Окисленные ЛПНП - основные аутоантигены развивающегося атеросклеротического процесса, которые входят в состав иммунных комплексов [8]. Захватывая их, макрофаги активируются с последующим высвобождением цитокинов, активированных кислородных радикалов и металлопротеиназ [9]. Имеется ряд исследований, показывающих, что и сами цитокины участвуют в процессах окисления ЛПНП [10].

Фактор некроза опухоли -альфа (ФНО- α) участвует в развитии альтернации сосудистой проницаемости [11], в повышении экспрессии сквенджер-рецепторов и функциональной активности гладких мышечных клеток (ГМК) стенки артерии, индукции макрофагов к захвату ЛПНП [12]. Данный цитокин инициирует экспрессию на эндотелии молекул адгезии, активирует макрофаги, нейтрофилы, усиливает секрецию простагландинов, оказывает хемотаксическое действие на различные клетки (в частности, кардиотоксический эффект) и обуславливает синтез ряда белков острой фазы воспаления [13]. В ранее проведенных исследованиях показана роль ФНО- α в процессах ремоделирования миокарда за счёт увеличения концентрации кальция внутри клетки, что приводит к развитию гипертрофии миокарда [14].

С одной стороны, ФНО- α стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), с другой – активация рецепторов этого цитокина индуцирует гибель клеток путём апоптоза [15].

ИЛ-1 является потенциальным митогеном для ГМК человека, что определяет быструю продукцию эндогенных простагландинов с рост-замедляющими реакциями в рамках протекания как позитивных, так и негативных влияний на пролиферацию ГМК [16]. Совместно с ФНО- α ИЛ-1 повышает продукцию коллагена, способствует сверхрегуляции макрофагами активности металлоэстеразы ММР-12, которая промотирует миграцию моноцитов, а также экспрессию других металлопротеиназ с одновременной индукцией процесса сверхтекучести базальной мембраны [Залесский, В. Н], что приводит к формированию атеросклеротических бляшек.

Другой известный цитокин, ИЛ-8, индуцирует высвобождение хемокинов клетками сосудистой стенки, что, в свою очередь активировывает процессы адгезии и миграции моноцитов и в целом – субклиническое сосудистое воспаление как причину развития атеросклероза [17]. Синтез ИЛ-8 усиливается благодаря паракринному действию ФНО- α и ИЛ-1 на местные макрофаги [17]. При инфаркте миокарда основной функцией ИЛ-8 является привлечение нейтрофилов в очаг воспалительной реакции миокарда, где эти клетки участвуют в санации очага некроза, а затем и в ремоделировании новообразованных тканей [18] в постинфарктном периоде.

Существенную роль цитокины играют в процессах регуляции и промоции неоваскуляризации внутри атеросклеротических бляшек. Большинство провоспалительных и проатерогенных медиаторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-12) усиливают неоангиогенез в ишемизированных сегментах атеросклеротических бляшек [2]. В то же время противовоспалительные и антиатерогенные факторы могут ингибировать неоваскуляризацию. Этот феномен был назван «эффектом Януса» [19] и получил важное клиническое обоснование в качестве феномена дестабилизации атеросклеротической бляшки и её уязвимости.

Биологические эффекты цитокинов также включают индукцию апоптоза. Апоптотический сценарий клеточной гибели оказался характерным для основных этапов развития и прогрессирования атеросклеротического процесса. Апоптирующие макрофаги участвуют в расширении липидного ядра, тогда как апоптирующие ГМК утолщают фиброзную покрышку бляшки, подготавливая её этим к разрыву по наружному краю [15] при атеротромботических состояниях. Зарегистрировано гетерогенное распределение апоптирующих клеток в пределах атеросклеротической бляшки с более частой их локализацией в зонах, насыщенных клетками воспаления и провоспалительными цитокинами. Незначительное количество апоптирующих клеток отмечено в участках с локализацией противовоспалительных цитокинов [20]. Доказана инициация апоптоза под влиянием ИЛ-1, ФНО- α , ИФН- γ [21]. Обладая способностью индуцировать апоптоз, ФНО- α вызывает генерализацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота [13].

В исследовании Esmon С.Т. [22] антитромботические свойства эндотелия в условиях модуляции им прокоагулянтной активности и фибринолиза активно тормозились влиянием ИЛ-1, ФНО- α и эндотоксемией. К тому же отмечено, что гепариноподобные молекулы сосудистой стенки редуцируют высвобождение провоспалительных цитокинов [23], а такой медиатор воспаления, как ИЛ-6, повышает продукцию тромбоцитов и тромбогенность плазмы [24].

ИЛ-6 - плеотропный цитокин, играющий по данным Woods А. [25] центральную роль в атерогенезе. Данный интерлейкин – основной регулятор синтеза СРБ, сывороточного амилоида А и фибриногена [26]. К основным функциям ИЛ-6 также относят активацию эндотелиоцитов и гипертермию [27], стимуляцию тромбоцитопоза [28], продукции NT-proBNP [14], развитие инсулинорезистентности, что в свою очередь ведет к прогрессированию микроангиопатии у больных сахарным диабетом [29]. Продукция ИЛ-6 контролируется ИЛ-1, ИФН- γ и ФНО- α [25].

ИЛ-10 – цитокин, один из не многих обладающий противовоспалительными свойствами, секретруется активированными моноцитами/макрофагами и лимфоцитами [30]. Противовоспалительное действие этого белка обусловлено подавлением транскрипции провоспалительного ядерного фактора κB , что приводит к угнетению синтеза цитокинов, уменьшению деградации матриксных металлопротеиназ, снижению экспрессии тканевого фактора, неоптерина. Дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки [31]. Определена роль ИЛ-10 в снижении цитотоксичности и подавлении активности макрофагов. Кроме того, ИЛ-10 стимулирует фибринолиз, замедляет свёртывание крови [32]. Показано, что окисленные ЛПНП индуцируют продукцию как ИЛ-10 [33], так и ИЛ-12 [2].

Цитокины имеют различные эффекты в отношении развития дестабилизации атеросклеротической бляшки. Так, в исследовании Рагино Ю.И. [34] исследовано содержание ряда биомаркёров воспаления в атеросклеротических бляшках на разных этапах их развития - концентрации ИЛ-1 и ФНО- α были более низкими в нестабильных бляшках по сравнению с таковыми в стабильных бляшках и бляшках на стадиях липидных пятен, что не согласуется с ранее представленными результатами других исследователей [35]. Однако анализ провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 позволил выявить преобладание их активности в нестабильных бляшках. Кроме того, содержание этих факторов воспаления было выше в стабильных фиброзных бляшках, чем в неизменённой интиме, липидных пятнах и стабильных молодых бляшках. Авторами сделано заключение, что в виду того, что ИЛ-1 и ФНО- α стимулируют секрецию макрофагами и эндотелиальными клетками ИЛ-8 [16], активность ИЛ-1 и ФНО- α на более ранних стадиях формирования атеросклеротического очага потенцирует последующее увеличение секреции ИЛ-8, ярко проявляющееся на стадии нестабильности бляшки.

3. Цитокины при неблагоприятном течении ИБС

В связи с вышесказанным имеются основания считать, что цитокины воспалительной реакции действуют только комплексно, и это существенно усложняет задачу определения роли каждого из них в отдельности, а исследование их содержания в крови пациента может дать ценную информацию, как о ближайшем, так и об отдалённом прогнозе

Моисеев В. [4], Палеев Ф.Н. [36], Чукаева И.И. и Богова О.Т. [37] анализировали данные многочисленных рандомизированных исследований, проводившихся в течение последних двух десятилетий, где показана существенная роль ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1, ИЛ-10, ФНО- α в прогрессировании атеросклероза, в процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки, в оценке риска внезапной смерти, развития острого коронарного события как у здоровых людей, так больных ИБС, особенно при нестабильных формах заболевания. Представляется перспективным использование комплексной оценки концентрации ряда цитокинов при прогнозировании течения острых коронарных событий. Многочисленные исследования последних лет были посвящены изучению именно этой проблемы.

А. Интерлейкин-6

ИЛ-6 как предиктор неблагоприятного течения ИБС является самым доказанным и изученным среди всех известных цитокинов. По данным Rakhit R.O. с соавторами [38] уровень ИЛ-6 прямо коррелирует с показателями коллатерального коронарного кровообращения и перфузией миокарда, а результаты работы Ohashi Y. [39] выявили обратную корреляцию этого маркера с величиной ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ, проводившейся через 6 месяцев после развития ИМ. У пациентов с ИМ, подвергшихся ЧКВ или тромболитической терапии (ТЛТ) и завершивших годовой этап наблюдения, показана прогностическая значимость исходного уровня ИЛ-6 [40]. В работе Ziakas A. с соавторами [41] ИЛ-6 явился предиктором неблагоприятного госпитального и

долгосрочного прогноза у больных с крупноочаговым ИМ, подвергшихся ТЛТ. Tan J [42] с соавторами создана регрессионная модель прогнозирования смертельных исходов ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) в течение 24 месяцев наблюдения, куда вошли 2 показателя: класс ОСН по Killip \geq II и ИЛ-6. Авторами также определены другие независимые предикторы ИМпST: СД, курение, 5 и более баллов по шкале психосоциального стресса. Однако исследователи не приводят данные о сроках определения и значениях концентрации данного цитокина. Кубенский Г.Е. с соавторами [43] исследовали содержание маркёров воспаления у больных Q-образующим ИМ на 2-10 сутки: выявлено повышение концентрации ИЛ-6 при неблагоприятном течении ИМ (рецидивах ИМ, жизнеугрожающих нарушениях ритма, ранней постинфарктной стенокардии, застойной сердечной недостаточности). В исследовании Копица Н.П. [44] показано, что ИЛ-6, определяемый на 4-6 неделях от начала острого ИМ, более 180 пг/мл является высокочувствительным, но мало специфическим маркером повторных коронарных событий и внезапной коронарной смерти у данной категории больных. В работе Орловой Н.В. [45] из всех анализируемых маркёров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-10) у больных с острым Q-образующим ИМ только крайне низкие значения ИЛ-6 в день поступления явились предикторами госпитальной летальности.

На кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КемГМА совместно с НИИ КПССЗ СО РАНМ в 2008 году проводилось исследование, целью которого было изучение прогностической значимости некоторых цитокинов – интерлейкинов -6, -8, -10, -12 и ФНО- α . Было обследовано 214 больных, госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер с диагнозом ОКSpST в течение 24 часов от начала заболевания. Перед выпиской (10-14 сутки) всем больным в сыворотке исследовались концентрации вышеописанных факторов. Через год проводилась оценка наличия следующих конечных точек: кардиоваскулярная смерть, госпитализации по поводу инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта, декомпенсации

сердечной недостаточности. В этом исследовании нами не были получены достоверные данные о повышении ИЛ-6 у больных с неблагоприятным прогнозом. Однако, если совместно с ИЛ-6 учитывать концентрацию СРБ можно уже достоверно судить о степени риска. Так при концентрации СРБ $<3,5$ пг/мл и ИЛ-6 $<7,15$ пг/мл частота неблагоприятных событий составила 22,2 %, при СРБ $\geq 3,5$ пг/мл и ИЛ-6 $<7,15$ пг/мл – 37,0 %, при повышении обоих факторов – 67,9 % (достоверные различия выявлены как с первой ($p=0,04$), так и со второй группой ($p=0,01$)), больных с уровнем СРБ $<3,5$ пг/мл и ИЛ-6 $\geq 7,15$ пг/мл не было. В регрессионной модели с включением данных показателей значения χ^2 составило 11,5, а площади под ROC-кривой – 0,61 (0,53;0,68), что не позволяет говорить о применении данного подхода в практической деятельности. Шрейдер Е.В. [40] так же выявил, что одновременное повышение у больных уровней ИЛ-6 и СРБ ассоциировалось с высоким риском неблагоприятного прогноза (смерти, повторного ИМ, нестабильно стенокардии, инсульта, декомпенсации сердечной недостаточности) в течение нескольких месяцев наблюдения после ИМпСТ.

Таким образом, определение ИЛ-6 в клинической практике возможно только в комбинации с СРБ, однако в арсенале врача имеются более прогностически ценные модели стратификации риска.

Б. Интрелейкин-8

Показано, что у больных повторным ИМ в течение года наблюдения выявлялся более высокий уровень ИЛ-8, определяемый на 7 сутки заболевания первичного ИМ [45]. Однако результаты собственного исследования не позволяют рекомендовать этот цитокин в целях стратификации риска отдалённых осложнений ИМ.

В. Инттерлейкин-10

Tziakas D. [46] с соавторами показали, что при одновременном определении уровней маркеров воспаления (СРБ, фибриногена), а также

противовоспалительных маркёров (ИЛ-10, холестерина ЛПВП) наибольшее прогностическое значение имеет противовоспалительное звено. Данные исследования, проводимого на нашей кафедре, не установили прогностической значимости ИЛ-10.

Г. Фактор некроза опухоли -альфа

В исследовании Пархоменко А.Н. [47] показано, что из всех изучаемых маркеров воспаления (ИЛ-6, СРБ, ФНО- α) только ФНО- α , определяемый на 10 сутки от момента развития ИМпST, и отсутствие динамики уменьшения концентрации СРБ в течение 10 дней наблюдения имели диагностическое значение для выделения группы риска развития ранней постинфарктной дилатации ЛЖ как предиктора неблагоприятного исхода ИМ. В других исследованиях данный маркёр был значим в отношении прогнозирования как риска смерти [40], так и развития систолической дисфункции миокарда [47, 48], однако как предиктор других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в доступных источниках не изучался. Нами проведен анализ частоты неблагоприятных событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ у пациентов в зависимости от исходных значений ФНО- α (на 10-14 сутки от начала заболевания). При концентрации этого маркёра $\geq 14,9$ пг/мл относительный риск (ОР) развития любых сердечно-сосудистых катастроф составил 2,5 ($p < 0,0001$). При проведении регрессионного анализа для ФНО- α как предиктора развития отдалённых осложнений ИМ, значения χ^2 составило 21,1 ($p < 0,0001$), а площади под ROC-кривой – 0,63 (0,54;0,72). Несмотря на определённую предикторную способность ФНО- α , его диагностические возможности значительно уступают всем известным шкалам стратификации риска осложнений ИМ (GRACE, TIMI, PAMI, CADILLAC).

Д. Интерлейкин-12

Для прогрессирующей, нестабильной атеросклеротической бляшки характерна иммунная реакция Т-хелперов 1-го типа [49], которая регулируется преимущественно ИЛ-12 [2, 30]. Davenport P. [50] и Lee T.S. [51] с соавторами

показали в экспериментах на мышах, что ИЛ-12 является независимым индуктором раннего развития и мощным фактором ускоренного прогрессирования атеросклероза. В 2005 Haueg A.D. с соавторами [52] провели экспериментальное исследование, в котором функциональная блокада эндогенного ИЛ-12 в течение 6 недель сопровождалась снижением на 68,5% ($p<0,01$) уровня холестерина ЛПНП, уменьшением на 57,8 % степени стеноза сонных артерии ($p<0,01$) и на 66,7 % - толщины комплекса интима-медиа ($p<0,01$).

Данные собственных исследований, дизайн которого был описан ранее, показывают, что при определении частоты развития конечных точек в группах больных с различными уровнями ИЛ-12 выявлено 2 пограничных значения (рис. 1). Так, при концентрации ИЛ-12 $\leq 89,9$ пг/мл только в 10,1 % случаев встречались неблагоприятные события, тогда как при уровне 90,0-129,9 пг/мл – в 41,9 % случаев, а при концентрации $\geq 130,0$ пг/мл – в 88,2 %, различия между всеми группами получились высоко достоверными ($p=0,0008$).

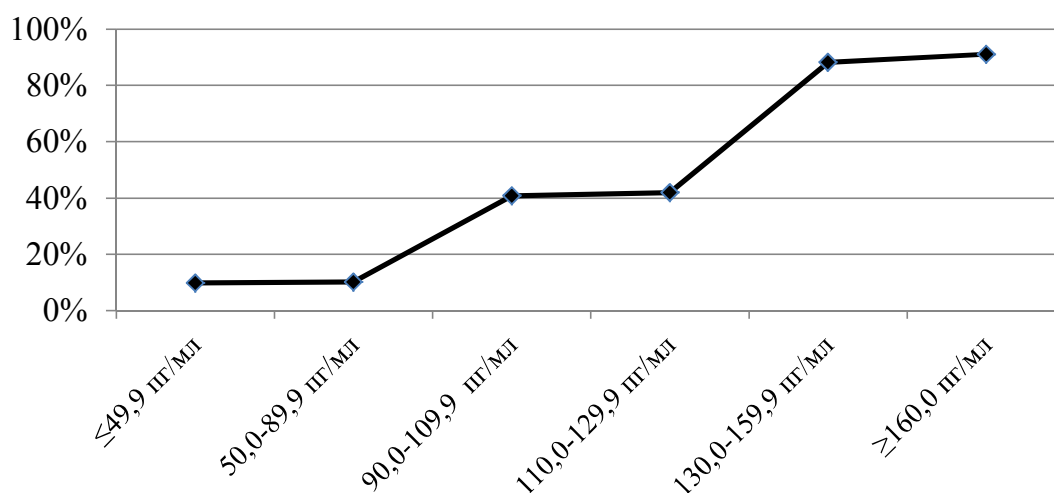


Рисунок 1 – Частота конечных точек (смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности) в течение года после ОКСпСТ в группах больных с различной концентрацией ИЛ-12, определяемого на 10-14 сутки первичной госпитализации.

В логистической регрессионной модели для ИЛ-12, как предиктора развития отдалённых осложнений ИМ значения χ^2 составило 30,1 ($p < 0,0001$), а площади под ROC-кривой - 0,80 (0,77; 0,83), что значительно превышает таковые показатели для ФНО- α , ИЛ-6, СРБ.

4. Многофакторная модель стратификации риска и её практическое применение.

Известно, что для получения максимально ценного прогноза необходимо учитывать тот факт, что наибольшая ценность достоверность достигается в многофакторных моделях. Tzoulaki I. с соавторами [53] установлено, что совместный анализ концентраций ИЛ-6, СРБ и фибриногена позволял с большей точностью предсказать развитие неблагоприятных событий (ИМ или инсульт) в течение 17 лет наблюдения у популяции людей без исходной сердечно-сосудистой патологии. В работе Волковой [48] выявлены предикторы неблагоприятного исхода Q-образующего ИМ в течение года; так, совместный учёт уровней ИЛ-6 и ФНО- α , определяемых в позднем госпитальном периоде, позволил выявить группу особого риска формирования систолической дисфункции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности в течение года после перенесенного Q-образующего ИМ.

На кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КемГМА разработана модель стратификации риска смерти, повторного инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых катастроф в целом (смерть, ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт, декомпенсация сердечной недостаточности), основанная на наблюдении в течение года за больными, перенесших ОКСпСТ. Так на госпитальном этапе помимо рутинных обследований 214 больным ОКСпСТ проведено цветное дуплексное сканирование (ЦДС) экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей, затем перед выпиской (10-14 сутки) методом иммуноферментного анализа определены концентрации в сыворотке крови интрелейкины -1 α , -6,-8,-10,-12, ФНО- α . Выявлено, что, если совместно с результатами ЦДС

периферических артерий и концентрацией ИЛ-12 учитывать уровень ФНО- α , с высокой точностью можно идентифицировать пациентов с неблагоприятными исходами ИМ: значения χ^2 составило 48,7, площади под ROC-кривой - 0,89 (0,82;0,98). В таблице 1 отражены переменные в уравнении регрессии для модели – KemScore.

Таблица 1 – Переменные в уравнении регрессии для модели стратификации риска развития неблагоприятных событий в течение года после перенесенного ИМ - KemScore

Факторы риска	Коэффициент В	Статистика Вальда	р	ОШ (95 % ДИ)
ИЛ-12	1,87	14,14	>0,001	6,5 (2,4;17,2)
ФНО- α	2,20	5,81	0,01	9,0 (1,5;53,9)
МФА (стенозы > 30%)	1,71	3,73	0,047	5,4 (1,1;30,9)
Константа	-8,48	20,89	>0,001	

Для удобства в практическом применении разработана балльная оценка факторов риска, вошедших в шкалу KemScore. Наличие у пациента стенозов периферических артерий $\geq 30\%$ оценивается 1 баллом, концентрации ФНО- $\alpha \geq 14,9$ пг/мл – 1 баллом, ИЛ-12 от 90,0 до 129,9 пг/мл - 2 баллами, а $\geq 130,0$ пг/мл – 3 баллами. На рисунке 2 представлена частота наступления конечных точек, смертей, нефатальных ИМ в зависимости от суммы баллов. Следует отметить, что шкала KemScore по своей специфичности, чувствительности и по площади под ROC-кривой значительно превосходит известные способы прогнозирования отдалённых осложнений ИМ (PAMI, TIMI, CADILLAC, GRACE): диагностическая чувствительность=58,1%, диагностическая специфичность=91,8 %, диагностическая эффективность=74,9%, прогностическая ценность положительного результата=81,8%, прогностическая ценность отрицательного результата=22,4%.

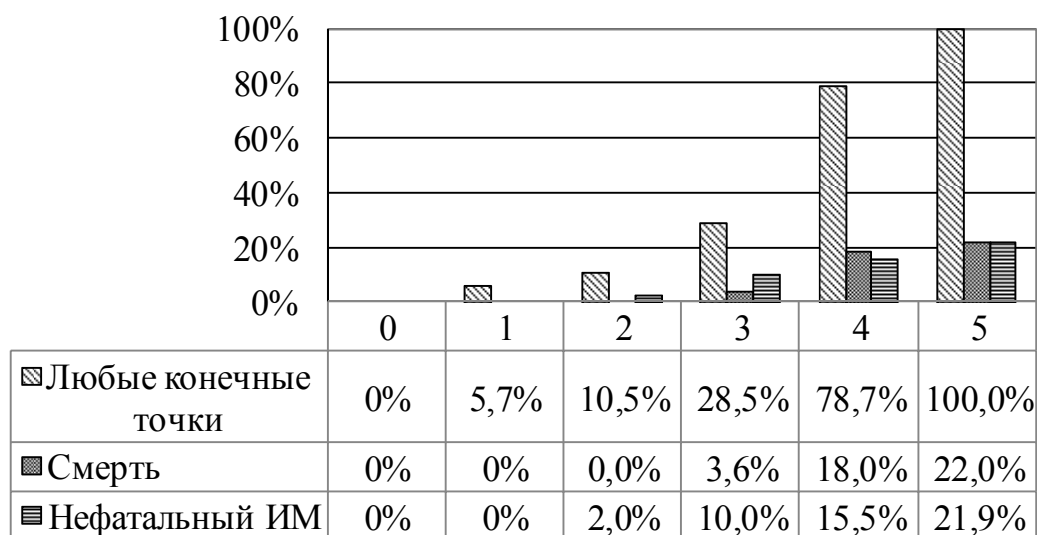


Рисунок 2 – Частота встречаемости конечных точек в течение года в зависимости от суммарного количества баллов в модель прогноза KemScore * $p < 0,05$

Таким образом, определение групп риска развития неблагоприятных событий после перенесенного ИМ позволяет дифференцированно подходить к лечению. Больные высокого риска нуждаются в интенсивном лечении и наблюдении, тогда как пациенты низкого риска требуют меньших экономических затрат на их реабилитацию, что позволяет более целенаправленно расходовать ресурсы и одновременно снижать показатели смертности и инвалидизации среди пациентов перенесших инфаркт миокарда.

Литература

1. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice / P. Libby, M. P. Ridker, K. G. Hansson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. - Vol. 54, № 23. – P. 2129-2138.
2. Залесский, В. Н. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекция и терапия / В. Н. Залесский, Т. И. Гавриленко. – Киев: Віпол, 2008. – 592 с.
3. Иоселиани, Д. Г. Раннее поэтапное восстановление нарушенного кровоснабжения сердца и улучшение ближайшего и средне-отдалённого прогноза у больных острым инфарктом миокарда (клинико-патофизиологические и фармакологические аспекты) / Д. Г. Иоселиани, А. П. Сельцовский. – М., 2009. – 130 с.
4. Моисеев, В. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений / В. Моисеев, Е. Павликова, И. Мерай // *Врач.* - 2003. - № 3. - С. 3-7.
5. Баркаган, З. С. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных / З. С. Баркаган, Г. И. Костюченко // *Бюл. СО РАМН.* – 2006. - № 2. - С. 132-138.
6. Romagnani, S. T-cell subsets (Th1, Th2) and cytokine in autoimmunity / S. Romagnani // *Autoimmune disease* / eds. N. R. Rose, I. R. Mackay. - San Diego, 1998. – P. 163.
7. Role of oxidized LDL in atherosclerosis / T. Kita, N. Kume, M. Minami et al. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 947. – P. 199-205.
8. Innate and acquired immunity in atherogenesis / C. J. Binder, M. K. Chang, P. X. Shaw et al. // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8. – P. 1218-1226.
9. Proatherogenic and proinflammatory properties of immune complexes prepared with purified human oxLDL antibodies and human oxLDL / G. Virella, D. Atehley, S. Koskinen et al. // *Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 105. – P. 81-92.

10. Folcik, V. A. Cytokine modulation of LDL oxidation by activated human monocytes / V. A. Folcik, R. Aamir, M. K. Cathcart // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* - 1997. – Vol. 17. - P. 1954-1961.
11. Edens, H. A. Modulation of epithelial and endothelial paracellular permeability by leukocyte / H. A. Edens, C. A. Parkos // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* - 2000. – Vol. 41. - P. 315-328.
12. Душкин, М. И. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа / М. И. Душкин, Е. Н. Кудинова, Я. Ш. Шварц // *Цитокины и воспаление.* – 2007. – Т. 6, № 2. - С. 18-25.
13. Анализ полиморфизма трёх позиций промоторного региона гена TNF- α у пациентов с ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда / А. В. Шевченко, О. В. Голованова, В. И. Коненков и др. // *Кардиология.* – 2010. - № 2. - С. 9-13.
14. Шалаев, С. В. N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида и провоспалительные цитокины у больных ишемической болезнью сердца / С. В. Шалаев, С. Ю. Волкова // *Терапевт. арх.* – 2009. - № 5. - С. 30-36.
15. Littlewood, T. D. Apoptotic cell death in atherosclerosis / T. D. Littlewood, M. R. Bennett // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2003. – Vol. 14. - P. 469-475.
16. Libby, P. Interleukin-1: a mitogen for human vascular smooth muscle cells that induces the release of growth-inhibitory prostanoids II / P. Libby, S. J. Warner, F. V. Friedman // *J. Clin. Invest.* -1988. – Vol. 81, № 1. - P. 487-498.
17. Серебренникова, С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // *Сиб. мед. журн.* – 2008. - № 6. - С. 5-8.
18. Зорин, Н. А. Реактанты острой фазы воспаления и интерлейкин-8 при инфаркте миокарда / Н. А. Зорин, В. М. Подхомутников, М. Ю. Янкин // *Клин. лаб. диагностика.* – 2009. - № 4. - С. 36-37.

19. Janus phenomenon: the interrelated tradeoffs inherent in therapies designed to enhance collateral formation and these designed to inhibit atherogenesis / S. E. Epstein, E. Stabile, T. Kinnaird et al. // *Circulation*. - 2004. – Vol. 109. – P. 2826-2831.
20. Expression of interleukin-10 in human atherosclerotic plaques. Relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death / Z. Mallat, C. Heymes, J. Ohan et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 1999. – Vol. 19. - P. 611-616.
21. Geng, Y. J. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation II / Y. J. Geng, P. Libby // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2002. – Vol. 22. - P. 1370-1380.
22. Esmon, C. T. The impact of the inflammatory response on coagulation / C. T. Esmon // *Thromb. Res.* - 2004. – Vol. 114. - P. 321-327.
23. Alteration in glycosaminoglycan metabolism and surface charge on human umbilical vein endothelial cells induced by cytokines, endotoxin and neutrophils / N. J. Klein, G. I. Shennan, R. S. Heyderman et al. // *J. Cell. Sci.* - 1992. – Vol. 102. - P. 821-832.
24. Burstein, S. A. Platelets and cytokines / S. A. Burstein // *Curr. Opin. Hematol.* - 1994. – Vol. 1. - P. 373-380.
25. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease, the central role of interleukin-6 / A. Woods, D. J. Brull, S. E. Humphries et al. // *Eur. Heart J.* – 2000. - Vol. 21. - P. 1574-1583.
26. Куликова, А. Н. Роль воспаления в атеросклерозе при сахарном диабете (обзор литературы) / А. Н. Куликова // *Цитокины и воспаление*. – 2007. – Т. 6, № 3. - С. 18-25.
27. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим ожирением и сахарным диабетом 2-го типа / И. И. Чукаева, Н. В. Орлова, В. А. Алешкин и др. // *Клин. медицина*. – 2008. - № 1. - С. 27-30.

28. Парамонов, А. Д. Гипергомоцистеинемия и белки острой фазы при различных формах ишемической болезни / А. Д. Парамонов, С. В. Моисеев, В. В. Фомин // Терапевт. арх. – 2004. - № 6. - С. 67-70.
29. Шварц, В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6 / В. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 3. - С. 3-10.
30. Tedgui, A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* – 2006. - Vol. 86. - P. 515-581.
31. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanism / B. Halvorsen, T. Waehre, H. Scholz et al. // *J. Lipid Res.* – 2005. – Vol. 46, № 2. - P. 211-219.
32. Дегтярёва, О. В. Маркёры иммунного воспаления и сывороточный неоптерин у больных с острым коронарным синдромом / О. В. Дегтярёва // Укр. терапевт. журн. – 2007. - № 3. - С. 25-27.
33. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis / K. Uyemura, L. L. Demer, S. C. Castle et al. // *J. Clin. Invest.* - 1996. – Vol. 97. - P. 2130-2138.
34. Изменение содержания провоспалительных цитокинов и деструктивных металлопротеиназ в процессе развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, Я. В. Полонская и др. // Кардиология. – 2009. - № 6. – С. 43-49.
35. Hayden, M. R. Arteriogenesis: angiogenesis within unstable atherosclerotic plaque – interactions with extracellular matrix / M. R. Hayden, S. C. Tyagi // *Curr. Interv. Cardiol. Rep.* – 2000. - Vol. 2. - P. 218-227.
36. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев, И. С. Абудеева, О. В. Москалец и др. // Кардиология. – 2009. - № 9. - С. 59-65.
37. Инфаркт миокарда и воспаление / И. И. Чукаева, О. Т. Богова, И. М. Корочкин и др. // Медицина неотлож. состояний. - 2007. - Т. 11, № 4. - С. 19-23.

38. Tumor necrosis factor and interleukin-6 release during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction is related to coronary collateral flow / R. D. Rakhit, C. Seiler, K. Wustmann et al. // *Coron. Artery Dis.* – 2005. - Vol. 16, № 3. - P.147-152.
39. Soluble CD40 ligand and interleukin- 6 in the coronary circulation after acute myocardial infarction / Y. Ohashi, S. Kawashima, T. Mori et al. // *Internat. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 112, № 1. - P. 52-58.
40. Прогностическое значение маркёров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом / Е. В. Шрейдер, Р. М. Шахнович, Е. И. Казначеева и др. // *Кардиол. вестн.* – 2008. - Т. III, № 2. - С. 44-53.
41. In-hospital and long-term prognostic value of fibrinogen, CRP and IL6 levels in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis / A. Ziakas, S. Gavriliadis, G. Giannoglou et al. // *Angiology.* – 2006. - Vol. 57, № 3. - P. 283-293.
42. Clinical implications of elevated serum interleukin-6, soluble CD40-Ligand, Metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of Metalloproteinase-1 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction / J. Tan, Q. Hua, J. Gao et al. // *Clin. Cardiol.* – 2008. – Vol. 31, № 9. - P. 413-418.
43. Оценка изменений уровня цитокинов, сывороточного неоптерина и С-реактивного белка у больных инфарктов миокарда / Г. Е. Кубенский, С. А. Чернов, С. В. Скворцов и др. // *Рос. кардиол. журн.* – 2005. - № 5. – С. 12-15.
44. Копица, Н. П. Интерлейкин-6 и частота внезапной кардиальной смерти у постинфарктных больных / Н. П. Копица // *Вісн. Харк. нац. ун-ту.* – 2004. - № 61. - С. 31-34.
45. Орлова, Н. В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Н. В. Орлова. – М, 2008. – 48 с.

46. Antiinflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines / D. Tziakas, G. Cbalakias, H. Hatzinikolaou et al. // *Internat. J. Cardiol.* – 2003. - Vol. 92. - P. 169-175.
47. Взаимосвязь уровней провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и развития ранней постинфарктной дилатации полости левого желудочка сердца / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, Т. И. Гавриленко и др. // *Укр. кардіол. журн.* – 2004. - № 4. - С. 34-39.
48. Волкова, С. Ю. Прогностическая ценность определения уровня в плазме нейро-гуморальных медиаторов в подостром периоде инфаркта миокарда с зубцом Q / С. Ю. Волкова // *Кардиология.* -2008. - № 10. - С. 24-27.
49. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М. И. Лутай, И. П. Голикова, С. И. Деяк и др. // *Укр. мед. часопис.* – 2006. - № 2. - С. 80-83.
50. Davenport, P. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / P. Davenport, P. G. Tipping // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 163. – P. 1117-1125.
51. The role of interleukin-12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice / T. S. Lee, H. C. Yen, C. C. Pan, L. Y. Chau // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 734-742.
52. Blockade of interleukin-12 function by protein vaccination attenuates atherosclerosis / A. D. Hauer, C. Uyttenhove, P. de Vos et al. // *Circulation.* – 2005. - Vol. 112. - P. 1054-1062.
53. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: The Edinburgh artery study / I. Tzoulaki, G. D. Murray, A. J. Lee et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. - P. 2119-2127.