

УДК 616.127-005.8-036.11:577.121

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-92-100

Для цитирования: Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Ушаков А.В., Гордиенко А.И., Фомочкина И.И., Гагарина А.А. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 92–100

## Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда

Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Ушаков А.В., Гордиенко А.И., Фомочкина И.И., Гагарина А.А.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского Россия, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучить динамику изменений провоспалительных цитокинов у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) в зависимости от варианта течения заболевания.

**Материал и методы.** Обследованы 82 пациента с ИМ, из них 27 пациентов с неQ-образующим ИМ без осложнений, 30 пациентов с Q-образующим ИМ, осложненным острой левожелудочковой недостаточностью (ОЛЖН) I–II классов по Киллипу, 17 пациентов с Q-образующим ИМ и осложнениями в виде ОЛЖН III–IV, 8 пациентов с летальным исходом на госпитальном этапе вследствие развития рефрактерного кардиогенного шока (КШ). Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц. Определяли концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) методом иммуноферментного анализа в 1-е, 3-и, 14-е сут от начала развития ИМ. Всем обследованным при поступлении рассчитан прогностический индекс согласно шкале стратификации риска GUSTO.

**Результаты.** В 1-е сут ИМ сывороточные концентрации всех провоспалительных цитокинов значительно превышали показатели контрольной группы. При этом показатели ИЛ-6 были выше у пациентов с инфарктом миокарда, осложненным КШ, чем в группе с неQ-образующим ИМ, ( $27,45 \pm 1,83$ ) пг/мл и ( $16,04 \pm 1,3$ ) пг/мл соответственно;  $p < 0,001$ . Аналогичная ситуация была выявлена и относительно ФНО- $\alpha$ , ( $24,74 \pm 2,91$ ) и ( $19,58 \pm 1,43$ ) пг/мл соответственно;  $p < 0,001$ , в то время как уровни ИЛ-1 $\beta$  существенно не различались между группами больных ИМ. У пациентов, умерших вследствие КШ, имели место наиболее высокие показатели ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  по сравнению со всеми группами выживших пациентов.

**Заключение.** Повышение сывороточных концентраций ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в 1-е сут ИМ ассоциируется с развитием ОЛЖН и высокой вероятностью смертельного исхода, что может быть использовано в качестве дополнительного предиктора при оценке степени риска при ИМ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, кардиогенный шок, провоспалительные цитокины.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время именно воспаление рассматривается в качестве одного из ведущих звеньев патогенеза, течения и прогноза ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Ему же отводится значительная роль в развитии острого инфаркта миокарда (ИМ) и исхода заболевания, а именно

в формировании атеротромбоза, альтерации, некроза и репарации с последующим ремоделированием миокарда [3–5]. Как показали многочисленные исследования последних лет, выраженность иммуновоспалительных реакций у пациентов с нестабильными формами ИБС имеет большую степень, чем у пациентов со стабильным течением заболевания [6]. При этом гиперэкспрессия провоспалительных агентов при развитии ИМ мо-

✉ Солдатова Ольга Валерьевна, e-mail: olgasolda@mail.ru.

жет приводить к развитию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и осложнений, в частности кардиогенного шока (КШ) [7–10]. В этой связи большое внимание исследователей вызывает изучение гистогормонов белковой природы – цитокинов [11–12].

Учитывая, что исход ИМ, определяется как степень поражения миокарда, так и развивающимися в различные периоды течения заболевания осложнениями, в первую очередь сердечной недостаточностью, особую актуальность приобретают исследования, направленные на выявление показателей, которые можно использовать в клинике для прогнозирования и профилактики развития осложнений ИМ, определения тактики их лечения [6, 13–16].

Целью данного исследования являлось изучение динамики изменений провоспалительных цитокинов у больных ИМ в зависимости от варианта его течения, наличия и выраженности острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: открытое, когортное, проспективное. В исследование включено 82 пациента обоих полов с верифицированным ИМ, поступивших в сроки до 24 ч от момента начала заболевания в блок кардиореанимации инфарктного отделения городской клинической больницы № 6 и отделения интенсивной терапии и реанимации Луговской центральной районной клинической больницы г. Симферополя. Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца, Всемирной федерации сердца (ESC/ACC/AHA/WHF) [17, 18], рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007 г. на основании клинических, электрокардиологических и лабораторных данных [19].

В исследование не включались пациенты с сопутствующими острыми инфекционными, воспалительными, аутоиммунными, аллергическими, онкологическими и хроническими заболеваниями в стадии обострения, лица с заболеваниями крови, а также пациенты, имевшие хроническую сердечную недостаточность выше I функционального класса до развития индексного события – ИМ.

В изучаемой выборке пациентов преобладали лица мужского пола ( $n = 55$ ; 67,07%), средний возраст составил ( $67,87 \pm 2,29$ ) года (44–87 лет). Период наблюдения составил ( $14 \pm 4$ ) сут.

Клиническое обследование включало оценку жалоб, сбор анамнеза основного заболевания и сопутствующей патологии, стандартное фи-

зикальное обследование, электрокардиографию (ЭКГ) в динамике, стандартное лабораторное обследование, эхокардиографию. ОЛЖН верифицировалась по клиническим, рентгенологическим и эхокардиографическим данным. Для оценки тяжести ОЛЖН использовалась классификация Киллипа [20, 21]. Для всех пациентов с документированным ИМ рассчитан прогностический индекс согласно шкале стратификации риска GUSTO [22] при поступлении в стационар. Шкала стратификации риска GUSTO предлагает использовать для оценки 30-дневного прогноза при остром коронарном синдроме наряду с возрастом, определенными данными сердечно-сосудистого анамнеза (наличие перенесенного инсульта или ИМ, сердечной недостаточности) дополнительные клинические факторы, такие как тахикардия, повышение показателей кардиальных биомаркеров, С-реактивного белка, креатинина, а также факта наличия анемии.

В зависимости от варианта клинического течения ИМ пациенты были разделены на четыре группы: 1-ю группу ( $n = 27$ ) составили пациенты (18 мужчин и 9 женщин) с ИМ без зубца Q без осложнений (средний возраст ( $62,7 \pm 1,65$ ) года); во 2-ю группу ( $n = 30$ ) вошли пациенты (25 мужчин и 5 женщин) с Q-образующим ИМ и ОЛЖН I–II классов по Киллипу (средний возраст ( $63,13 \pm 1,68$ ) года); в 3-ю группу ( $n = 17$ ) были включены пациенты (11 мужчин и 6 женщин) с Q-образующим ИМ и ОЛЖН III–IV классов по Киллипу (средний возраст ( $68,65 \pm 2,37$ ) года); 4-ю группу составили 8 пациентов (4 женщины и 4 мужчины; средний возраст ( $74,50 \pm 3,48$ ) года), умерших в срок 48–60 ч от начала развития ИМ вследствие развития рефрактерного КШ.

При проведении исследования учитывались данные о минимальных гендерных различиях, свидетельствующих, что у женщин первичный ИМ чаще протекает на фоне сопутствующей артериальной гипертензии, сахарного диабета, анемии и гиперкреатининемии и в среднем на 8 лет старше [23, 24]. При этом достоверная разница в мужской и женской госпитальной летальности с острым коронарным синдромом не выявлена [25, 26].

Контрольная группа включала 12 практически здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии и по возрастному-половому составу соответствовала группам больных ИМ. Лечение и наблюдение пациентов всех групп осуществлялось согласно лечебно-диагностическим стандартам ведения больных с ИМ [19].

Материалом для проведения лабораторных исследований служили образцы венозной крови,

которые получали из периферической вены общепринятым способом. Количественное содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ): ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )) оценивалось при поступлении больных в стационар и верификации диагноза ИМ. Время взятия крови составляло 18–28 ч от начала развития симптомов заболевания. Контроль иммунологических параметров проводился в динамике на 3-и и 14-е сут инфаркта. Концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов «Вектор-Бест» (Россия). Результаты регистрировали с помощью иммунологического анализатора Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific) при длине волны 450 нм.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Все данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки  $M \pm m$ . Сравнение между группами пациентов проводилось с использованием параметрического критерия Стьюдента с учетом предварительной проверки данных на нормальное распределение. При оценке достоверно-

сти различий изучаемых показателей в динамике исследования использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни для связанных выборок. Наличие и силу связи между изучаемыми показателями оценивали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена  $r$ . Результаты и корреляции считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [27].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты проведенного исследования, распределение пациентов на группы с различными вариантами течения ИМ соответствовало значению индекса шкалы стратификации риска GUSTO. Уже в 1-й группе с неQ-образующим ИМ индекс шкалы стратификации риска GUSTO составлял  $8,67 \pm 0,4$  ( $p < 0,001$ ) и прогрессивно нарастал с увеличением класса ОЛЖН, достигая максимальных значений  $16,63 \pm 1,10$  в 4-й группе пациентов, умерших вследствие развития КШ.

Разделение пациентов с ИМ на группы в зависимости от варианта течения заболевания позволило выявить некоторые закономерности в показателях уровней провоспалительных цитокинов (таблица) в сыворотке крови пациентов.

Т а б л и ц а

Динамика изменений сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов в процессе лечения больных ИМ в зависимости от его тяжести, $M \pm m$					
Показатель	Срок развития ИМ, сут	Группы больных			
		Группа 1 ( $n = 27$ )	Группа 2 ( $n = 30$ )	Группа 3 ( $n = 17$ )	Группа 4 ( $n = 8$ )
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл		Контроль $1,62 \pm 0,21$ ( $n = 12$ )			
	1-е	$3,37 \pm 0,28$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$2,75 \pm 0,19$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$2,99 \pm 0,23$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$	$3,18 \pm 0,46$ $p1 < 0,001$
	3-и	$2,60 \pm 0,17$ $p1 < 0,05$ $p2 < 0,001$	$2,21 \pm 0,14$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$2,61 \pm 0,23$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$	$3,70 \pm 0,42^{*o}$ $p1 < 0,001$
	14-е	$1,97 \pm 0,13$ $p1 < 0,001$	$1,68 \pm 0,16$	$2,29 \pm 0,27$ $p1 < 0,001$	–
ИЛ-6, пг/мл		Контроль $12,40 \pm 1,1$			
	1-е	$16,04 \pm 1,3$ $p1 < 0,01$ $p2 < 0,001$	$20,16 \pm 1,91$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$26,16 \pm 3,24^*$ $p1 < 0,001$	$27,45 \pm 1,83^{*o}$ $p1 < 0,001$
	3-и	$14,14 \pm 1,05$ $p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$	$16,23 \pm 1,09^o$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$24,03 \pm 2,96^{*o}$ $p1 < 0,001$	$39,63 \pm 5,63^{*o}$ $p1 < 0,001$
	14-е	$12,52 \pm 1,11$	$13,71 \pm 0,95^o$ $p1 < 0,01$	$22,85 \pm 3,66^{*o}$ $p1 < 0,001$	–
ФНО- $\alpha$ , пг/мл		Контроль $9,70 \pm 0,92$			
	1-е	$19,58 \pm 1,43$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$	$20,57 \pm 1,02$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$22,81 \pm 1,05$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$	$24,74 \pm 2,91$ $p1 < 0,001$
	3-и	$16,56 \pm 0,8$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$	$18,20 \pm 0,88$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$20,24 \pm 1,03^*$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$	$29,38 \pm 1,84^{*o}$ $p1 < 0,001$
	14-е	$13,54 \pm 0,85$ $p1 < 0,01$	$15,93 \pm 0,92$ $p1 < 0,001$	$18,10 \pm 1,44^*$ $p1 < 0,001, p2 < 0,01$	–

П р и м е ч а н и е.  $p1$  – достоверность различий по отношению к контрольной группе,  $p2$  – достоверность различий по отношению к 14-м сут ИМ. \* достоверность отличия от группы 1 ( $p < 0,05$ ).  $^o$  достоверность отличия от группы 2 ( $p < 0,05$ ).  $^o$  достоверность отличия от группы 3 ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о существенном повышении сывороточных концентраций ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  при развитии ИМ. Так, в 1-е сут развития ИМ у пациентов отмечалось достоверное повышение содержания всех провоспалительных цитокинов в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Во всех представленных группах был выявлен значительный рост сывороточных уровней ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , которые были повышены более, чем в два раза по отношению к величине этих показателей в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Но если концентрация ИЛ-1 $\beta$  при всех вариантах ИМ оставалась примерно на одном уровне, то концентрации ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  постепенно нарастали по мере утяжеления ОЛЖН. В 1-е сут развития ИМ у пациентов 4-й группы сывороточные концентрации ИЛ-6 достоверно отличались не только от контроля, но и от всех групп выживших пациентов ( $p < 0,001$ ). При этом концентрации ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в равной степени коррелировали со значением индекса шкалы риска стратификации GUSTO (соответственно  $r = 0,40$  и  $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ). Также выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-6 и количеством лейкоцитов в периферической крови ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ).

Отмечалось постепенное снижение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов в 1–14-е сут инфаркта во всех группах, кроме 4-й, в которой на 3-и сут заболевания имел место выраженный рост изучаемых показателей. Дальнейший контроль иммунологических показателей в группе 4 осуществить не удалось в связи с летальным исходом заболевания из-за развития рефрактерного КШ. В данной группе обращает на себя внимание гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов; так, сывороточная концентрация ИЛ-1 $\beta$  к 3-м сут заболевания превышала показатели группы сравнения более, чем в два раза, а уровни ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  более, чем в три раза превосходили показатели контрольной группы. На 3-и сут заболевания все исследуемые цитокины сыворотки крови достигли максимальных значений и достоверно отличались не только от контрольной группы и от показателей в группах выживших пациентов, но и от концентраций цитокинов в 1-е сут развития ИМ. Также была выявлена более достоверная прямая корреляционная зависимость уровней ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  с показателем индекса шкалы GUSTO по сравнению с 1-ми сут ИМ ( $r = 0,51$  и  $r = 0,40$  соответственно). На 14-е сут инфаркта миокарда сывороточные концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  в 1-й группе приблизились

к показателям контрольной группы. У пациентов с ИМ, осложненным ОЛЖН III–IV классов по Киллипу, также отмечалось постепенное снижение сывороточных концентраций исследуемых цитокинов, однако менее значительное: к концу 2-й нед от развития ИМ. В данной группе сывороточные концентрации цитокинов превышали показатели контрольной группы почти в два раза. На 14-е сут развития ИМ была выявлена корреляционная зависимость уровней ИЛ-1 $\beta$  с уровнями ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,39$  и  $r = 0,39$ ;  $p < 0,01$ ), а также уровней ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,01$ ), что свидетельствует об однонаправленном изменении цитокинового профиля. Гиперцитокинемия коррелировала с показателем индекса шкалы GUSTO, причем наиболее сильная прямая корреляционная зависимость отмечена для ИЛ-6 ( $r = 0,54$ ). Для ФНО- $\alpha$ :  $r = 0,40$ ; для ИЛ-1 $\beta$ :  $r = 0,26$ ;  $p < 0,001$ .

Полученные результаты показывают, что в группах больных с более тяжелым классом ОЛЖН наблюдается более интенсивный рост провоспалительных цитокинов, а тенденция к прогрессивному нарастанию сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов в динамике течения ИМ может свидетельствовать об угрозе развития фатальных осложнений, таких как КШ, причем риски возрастают по мере утяжеления течения патологии.

Представленные данные согласуются с результатами других исследователей, также выявивших повышение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов в 1-е сут развития ИМ [2, 11, 12, 28]. Уровень их прогрессивно нарастал и достигал своего максимума в группе пациентов с неблагоприятным исходом заболевания, что может быть использовано в качестве предиктора развития фатальных осложнений. Следует отметить, что данную группу пациентов составили более возрастные больные, что выглядит вполне логично и соответствует литературным данным [29]. У больных пожилого и старческого возраста ИМ часто протекает атипично, с большим количеством осложнений (чем у лиц более молодого возраста), на фоне большого числа коморбидных состояний, что может быть обусловлено истощением морфофункционального резерва сердечно-сосудистой системы. Это предопределяет более тяжелое течение патологии и увеличение летальности.

С другой стороны, существенное повышение концентрации провоспалительных цитокинов сыворотки крови у больных с ИМ свидетельствует, по-видимому, об активации системного воспали-

тельного ответа вследствие асептического некроза миокарда [30, 32]. В ряде работ было показано, что высокий уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в плазме крови является независимым и достоверным предиктором развития ИМ, а максимальное нарастание их концентраций связывают с летальным исходом заболевания [33, 34]. В данном исследовании также отмечено, что повышение сывороточной концентрации ФНО- $\alpha$  у больных с ИМ достоверно коррелирует с возникновением осложнений или наличием выраженной ОЛЖН (III–IV классов по Киллипу) [35]. Однако наиболее чувствительными независимыми предикторами летального исхода за время госпитализации оказались индекс шкалы GUSTO ( $p < 0,001$ ) и сывороточная концентрация ИЛ-6 ( $p < 0,01$ ).

## ВЫВОДЫ

Развитие ИМ сопровождается повышением сывороточных концентраций ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , степень активации которых зависит от выраженности признаков повреждения миокарда и характера осложнений. При этом усиление выраженности ОЛЖН сопровождается более выраженной активацией цитокинов.

Динамика изменений провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ) в сыворотке крови при ИМ характеризуется прогрессивным снижением их уровней к 3- и 14-м сут заболевания. В группе пациентов с развившимся КШ и летальным исходом в отличие от групп выживших больных имеет место прогрессивный рост сывороточных концентраций изучавшихся цитокинов.

Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови, наряду с индексом стратификации риска, определяемым по шкале GUSTO, наиболее достоверно отражает тяжесть гемодинамических нарушений, а именно ОЛЖН, при ИМ и предопределяет неблагоприятный прогноз.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Все авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследования были проведены в соответствии с этическими нормами, с письменного согласия пациентов. На проведение исследования было

получено разрешение этической комиссии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского (протокол № 4 от 01.10.2009 г.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Libby P., Ridker M.P., Hansson K.G. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 21–29.
2. Литвин Е.И. Роль медиаторов воспаления в патогенезе острого коронарного синдрома // *Врачеб. практика.* 2005; 4: 31–34.
3. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–1695.
4. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2173–2195.
5. Чукаева И.И., Богова О.Т., Корочкин И.М. и соавт. Инфаркт миокарда и воспаление // *Медицина неотложных состояний.* 2007; 4 (11): 19–23.
6. Bodi V., Sanchis J, Nunez J. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unraveling the thread // *Am. Heart. J.* 2008; 156 (6): 1065–1073.
7. Aymong E.D. et al. Pathophysiology of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction // *Med. Clin. North. Am.* 2007; 91 (4): 701–12; XII.
8. Талаева Т.В., Братусь В.В. Роль системного воспаления в развитии острого коронарного синдрома // *Укр. Кардиологический Журнал.* 2009; Додаток 1: 218–240.
9. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // *Медицинская иммунология.* 2012; 14 (1–2): 9–20.
10. Межирова Н.М., Данилова В.В., Овчаренко С.С. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа // *Медицина Неотложных Состояний.* 2011; 1 (2): 32–33.
11. Passoni F., Morelli B., Seveso G. et al. Comparative short-term prognostic value of hemostatic and inflammatory markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes // *Ital. Heart J.* 2002; 3: 28–35.
12. Чукаева И. И., Орлова Н. В., Спирякина Я. Г. и др. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда // *Российский кардиологический журнал.* 2010; 4: 5–10.
13. Liaudet L., Rosenblatt-Velin N. Role of innate immunity in cardiac inflammation after myocardial infarction // *Front. Biosci (Schol. Ed.)* 2013; 5: 86–104.
14. Качковский М.А., Рагозина Е.Ю., Чекулдаева Л.Е., Суворов А.Е. Оценка влияния интенсивности системной воспалительной реакции на размер некроза миокарда по данным морфометрического исследования // *Морфологические Ведомости.* 2013; (3): 53–6.
15. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Копьева К.В., Калужин В.В. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития

- неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (1): 37–46.
16. Seropian I.M., Toldo S., Van Tassell B.W., Abbate A. (2014) AntiInflammatory Strategies for Ventricular Remodeling Following ST Segment Elevation Acute Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 63: 1593–1603.
  17. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.
  18. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee // *Circulation.* 2008; 117: 296–329.
  19. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: Российские рекомендации разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов Всерос. науч. о-во кардиологов // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2007; 6 (8): 1–66.
  20. Neskovic A.N., Otasevic P., Vojic M., Popovic A.D. Association of Killip class on admission and left ventricular dilatation after myocardial infarction: a closer look into an old clinical classification // *Am. Heart J.* 1999; 137: 361–7.
  21. Khot U.N., Jia G., Moliterno D.J., et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification // *JAMA.* 2003; 290: 2174–81.
  22. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W. et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1177–1189.
  23. Якушин С.С., Фурменко Г.И., Аникина С.А. Эпидемиологические особенности острой коронарной патологии у женщин. Результаты исследования РЕЗОНАНС // *Проблемы женского здоровья*. 2010; 2(5): 5–11.
  24. Новикова Н. А., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И. Гендерные различия у больных с острым инфарктом миокарда // *Сердечная недостаточность*. 2008; 3 (47): 137–143.
  25. Lee P.Y., Alexander K.P., Hammill B.G. et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes // *JAMA.* 2001; 286: 708–713.
  26. Wenger N. K. Clinical characteristics of coronary heart disease in women, emphasis on gender differences // *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 558–567.
  27. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М.: МедиаСфера; 2002: 312.
  28. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Салахова Г.М., Плотникова М.Р. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 5: 15–19.
  29. Курочкина О.Н., Хохлов А.А., Богомолов А.Н. Возрастные особенности клинического течения инфаркта миокарда // *Клиническая геронтология*. 2012; 18 (5–6): 26–29.
  30. Ehrin J.A., David A.M., Morrow M.D. et al. Inflammatory biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part I // *Circulation.* 2006; 113: 763.
  31. Neri M., Fineschi V., Di Paolo M., Pomara C., Riezzo I., Turillazzi E., Cerretani D. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2015; 13 (1): 26–36.
  32. Константинова Е.В. Константинова Н.А. Клеточные и молекулярные механизмы воспаления в патогенезе инфаркта миокарда // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2010; (1): 60–64.
  33. Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  при ишемической болезни // *Кардиология*. 2003; 8: 68–71.
  34. Lindmark E., Diderholm E., Wallentin L., Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy // *JAMA.* 2001; 286: 2107–2113.
  35. Feldman A.M. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 537–544.

Поступила в редакцию 29.09.2016  
Утверждена к печати 19.12.2016

**Солдатова Ольга Валериевна**, ассистент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым.

**Кубышкин Анатолий Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым.

Ушаков Алексей Витальевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым.

Гордиенко Андрей Иванович, канд. биол. наук, ст. научный сотрудник ЦНИЛ, Медицинская академия им С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым.

Фомочкина Ирина Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым.

Гагарина Алина Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым.

(✉) Солдатова Ольга Валериевна, e-mail: olgasolda@mail.ru

УДК 616.127-005.8-036.11:577.121

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-92-100

For citation: Soldatova O.V., Kubyshkin A.V., Ushakov A.V., Gordienko A.I., Fomochkina I.I., Gagarina A.A. Proinflammatory cytokines changes in clinical course of acute myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 92–100

## Proinflammatory cytokines changes in clinical course of acute myocardial infarction

Soldatova O.V., Kubyshkin A.V., Ushakov A.V., Gordienko A.I., Fomochkina I.I., Gagarina A.A.

*Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University  
5/7, Lenina Av., Simferopol 295051, Republic of Crimea, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Purpose:** to evaluate the interrelationships of proinflammatory cytokines serum levels with the development of acute myocardial infarction (MI) complications.

**Materials and methods.** Eighty two patients with AMI were studied. Prospective short-term study included, patients with uncomplicated non-Q wave MI ( $n = 27$ ), patients with Q-wave MI complicated by acute left ventricular insufficiency Killip class I–II ( $n = 30$ ), patients with Q-wave MI complicated by acute left ventricular insufficiency Killip class III–IV ( $n = 17$ ), non-survivors due to development of cardiogenic shock ( $n = 8$ ) and age and gender matched healthy controls ( $n = 12$ ). Serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  had been evaluated by means of ELISA method. Blood samples had been drawn on admission to the hospital within 18–28 hours from the onset of symptoms, at 3d and 14th days of MI. Risk stratification was assessed on admission according to the GUSTO Score.

**Results.** All cytokines levels were significantly elevated in MI patients in comparison to controls. Mean concentrations of IL-6 at baseline were higher among patients with MI complicated by cardiogenic shock than in group with uncomplicated MI (27,45 vs 16,04 pg/mL;  $p < 0,001$ ). The same was revealed in concentration of TNF- $\alpha$  (24,74 vs 19,58 pg/mL;  $p < 0,01$ ), while mean concentration of IL-1 $\beta$  did not differ significantly between these two groups. Non-survivors also showed significantly higher levels of IL-6, TNF- $\alpha$  than all groups of survived patients.

**Conclusions.** Increased levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  at 1-st day of MI are associated with the development of acute left ventricular insufficiency and unfavorable prognosis.

**Key words:** myocardial infarction, cardiogenic shock, proinflammatory cytokines.

### REFERENCES

1. Libby P., Ridker M.P., Hansson K.G. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 21–29.
2. Litvin E.I. Rol mediatorov vospaleniya v patogeneze ostrogo coronarnogo sindroma [The role of inflammatory mediators in pathogenesis of acute coronary syndrome] // *Vrachebnaya praktika – Doctor's practice*. 2005; 4: 31–34. (in Russian).

3. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–1695.
4. Bodi V., Sanchis J., Nunez J.. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unraveling the thread // *Am. Heart. J.* 2008; 156(6): 1065–1073.
5. Chukaeva I.I., Bogova O.T., Korochkin I.M. et al. Infarct myocarda I vospalenie [Myocardial infarction and inflammation] // *Medicina neotlojnih sostoyaniy – Medical Emergency Conditions.* 2007; 4 (11): 19–23 (in Russian).
6. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2173–2195.
7. Aymong E.D. et al. Pathophysiology of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction // *Med. Clin. North. Am.* 2007; 91(4): 701–12; XII.
8. Talaeva TV, Bratus VV. Rol sistemnogo vospaleniya v razvitiy ostrogo coronarnogo syndrome [Role of systemic inflammation in the development of acute coronary syndrome] // *Ukrainskiy kardiologicheskiy jurnal – Ukrainian Journal of Cardiology.* 2009; Dodatok 1: 218–240 (in Russian).
9. Chereshev V.A., Gusev E.Yu. Immunologicheskie i patofiziologicheskie mehanizmi sistemnogo vospaleniya [Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation] // *Medicinskaya immunologiya – Medical Immunology.* 2012; 14 (1–2): 9–20.
10. Mezhirova NM, Danilova VV, Ovcharenko SS. Patofiziologicheskie I diagnosticheskie aspect syndrome sistemnogo dospalitelnogo onveta [Pathophysiological and diagnostic aspects of systemic inflammatory response syndrome] // *Medicina neotlojnih sostoyaniy – Medical Emergency Conditions.* 2011; 1 (2): 32–33 (in Russian).
11. Passoni F., Morelli B., Seveso G. et al. Comparative short-term prognostic value of hemostatic and inflammatory markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes // *Ital. Heart J.* 2002; 3: 28–35.
12. Chukaeva I.I., Orlova N.V., Spiryakina Ya.G. et al. Izuchenie citokinovoi aktivnosti u bolnyh ostrym infarktomyokarda [Study of cytokine activity in patients with acute myocardial infarction] // *Rossiyskiy kardiologicheskiy jurnal – Russian Journal of Cardiology.* 2010; 4: 5–10. ( in Russian).
13. Liaudet L., Rosenblatt-Velin N. Role of innate immunity in cardiac inflammation after myocardial infarction // *Front. Biosci (Schol. Ed.)* 2013; 5: 86–104.
14. Kachkovskii M.A., Rogozina E.J., Chekuldaeva L.E., Suvorov A.E. Ocenka vliyanija intensivnosti sistemnoy vospalitelnoy reakcii na razmer nekroza miokarda po dannym morfometricheskogo issledovaniya [Assessing the impact intensity of systemic inflammatory response to the size of myocardial necrosis according to morphometric study] // *Morfologicheskie vedomosti – Morphological Gazette.* 2013; (3): 53–6 (in Russian).
15. Teplyakov A.T., Grakova E.V., Berezikova E.N., Shilov S.N., Kopieva K.V., Kalyuzhin V.V. Rannie marker progresirovaniya serdechnoi nedostatochnosti I apoptoza [Early markers of progression of heart failure and apoptosis: their role in predicting the risk of adverse cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction] // *Bulleten sibirskoy mediciny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (1): 37–46 (in Russian).
16. Seropian I.M., Toldo S., Van Tassel B.W., Abbate A. (2014) AntiInflammatory Strategies for Ventricular Remodeling Following ST Segment Elevation Acute Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 63: 1593–1603.
17. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.
18. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee // *Circulation.* 2008; 117: 296–329.
19. Diagnostika I lechenie bolnyh ostrym infarktomyokarda s podemom segmenta ST [Diagnostic and Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: Russian guidelines report of the Russian scientific cardiologic society] // *Kardiovaskuljarnaja terapiya I profilaktika – Cardiovascular therapy and prevention.* 2007; 6 (8): 1–66 (in Russian).
20. Neskovic A.N., Otasevic P., Bojic M., Popovic A.D. Association of Killip class on admission and left ventricular dilatation after myocardial infarction: a closer look into an old clinical classification // *Am. Heart J.* 1999; 137: 361–7.
21. Khot U.N., Jia G., Moliterno D.J., et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification // *JAMA.* 2003; 290: 2174–81.
22. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W. et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1177–1189.
23. Yakushin S.S., Furmenko G.I., Anikina S.A. Epidimiologicheskie osobennosti ostroy koronarnoy patologii u jenschin [Epidemiological peculiarities of acute coronary pathology in women. Trial RESONANS results] // *Problemi jenskogo zdorovija – Problems of women health.* 2010; 2 (5): 5–11 (in Russian).

24. Novikova N.A., Gendlin G.E., Storoghakov G.I. Gendernye razlichija u bolnyh ostrym infarktom miokarda [Gender differences in patients with acute coronary syndrome] // *Serdechnaja nedostatochnost – Heart failure*. 2008; 3 (47): 137–143 (in Russian).
25. Lee P.Y., Alexander K.P., Hammill B.G. et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes // *JAMA*. 2001; 286: 708–713.
26. Wenger N. K. Clinical characteristics of coronary heart disease in women, emphasis on gender differences // *Cardio-vasc. Res*. 2002; 53: 558–567.
27. Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA] // M.: MediaSfera Publ., 2002: 312 (in Russian).
28. Organov R.G., Zakirova N.E., Zakirova A.N. et al. Immunovospalitelnye reakcii pri ostrom koronarnom syndrome [Immuno-inflammatory responses in acute coronary syndrome] // *Racionalnaja farmakoterapija v kardiologii- Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2007; 5: 15–19 (in Russian).
29. Kinlay S., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy // *Am. J. Cardiol*. 1997; 80: 111–161.
30. Ehrin J.A., David A.M., Morrow M.D. et al. Inflammatory biomarkers in Acute Coronary Syndroms. Part I // *Circulation*. 2006; 113: 763.
31. Neri M., Fineschi V., Di Paolo M., Pomara C., Riezzo I., Turillazzi E., Cerretani D. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction // *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2015; 13 (1): 26–36.
33. Pavlikova E.P., Merai I.A. klinicheskoe znachenie interleukina-6 I faktora nekroza opuholi pri ishemicheskoj bolezni serdca [Clinical value of interleukin-6 and tumor necrosis factor in ischemic heart disease] // *Kardiologija-Cardiology*. 2003; 8: 68–71 (in Russian).
34. Lindmark E., Diderholm E., Wallentin L., Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy // *JAMA*. 2001; 286: 2107–13.
35. Feldman A.M. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000; 35: 537–544.
32. Konstantinova E.V., Konstantinova N.A. Kletochnye I molekularnye mehanizmy vospalenija v patogeneze infarkta miokarda [Cellular and molecular mechanisms of inflammation in pathogenesis of myocardial infarction] // *Bulleten RGMU – Bulletin of RSMU*/ 2010; (1): 60–64 (in Russian).

Received September 29.2016

Accepted December 19.2016

**Soldatova Olga V.**, Assistant of the Internal Medicine 1 Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Russian Federation.

**Kubyshkin Anatoly V.**, DM, Professor, Head of the General and Clinical Pathophysiology Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Russian Federation.

**Ushakov Alexey V.**, DM, Professor, Head of the Internal Medicine 1 Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Russian Federation.

**Gordienko Andrey I.**, PhD, Senior Researcher of CNRL, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Russian Federation.

**Fomochkina Irina I.**, DM, Professor of General and Clinical Pathophysiology Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Russian Federation.

**Gagarina Alina A.**, PhD, Associate Professor of the Internal Medicine 1 Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Russian Federation.

(✉) **Soldatova Olga V.**, e-mail: olgasolda@mail.ru