

УДК 616.127-005.8

## ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ФИБРОЗА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА

© 2015 Л.Н. Слатова<sup>1</sup>, Ю.В. Шукин<sup>1</sup>, Е.Я. Бойцова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Клиники Самарского государственного медицинского университета

Поступила в редакцию 15.03.2015

В статье рассмотрены изменения основных воспалительных цитокинов, показателей фиброза миокарда и эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым коронарным синдромом и различной степенью поражения коронарного русла.

*Ключевые слова:* атеросклероз, острый коронарный синдром, эндогенное воспаление, ST2

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно материалам итоговой Коллегии Минздрава России «Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2014 году и задачах на 2015 год», в 2014 году болезни органов кровообращения находились на втором месте по общей заболеваемости среди населения Российской Федерации с удельным весом 14,5%, уровень общей заболеваемости населения болезнями системы кровообращения в 2014 году составил 23 275,0 на 100 тыс. населения, что на 1,6 % выше, чем в 2013 году (22 916,1 на 100 тыс. населения). В структуре причин смерти за январь – декабрь 2014 года болезни системы кровообращения занимали первое место – 49,9%, или 653,7 на 100 тыс. населения, хотя произошло снижение этого показателя на 6,6 % по сравнению с аналогичным периодом 2013 года [16]. Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из основных проблем отечественного здравоохранения.

Одной из главных причин госпитализации при сердечно-сосудистых заболеваниях является развитие острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST (ОКСпST) или без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Среди них по данным ряда регистров, включая российский регистр РЕКОРД, преобладают пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [6; 8]. Использование прогностических шкал, включающих стандартные факторы риска, для определения неблагоприятного прогноза у па-

циентов с ОКС не всегда позволяет оценить индивидуальный риск развития неблагоприятных исходов или выявить отдельных пациентов, не отвечающих на терапию [12; 14]. Поэтому поиск новых маркеров прогноза при ОКС продолжает оставаться актуальной задачей.

Развитие ишемии миокарда приводит к изменениям морфофункционального состояния иммунной системы и изменению концентрации цитокинов и других биологически активных соединений [2]. Для комплексной оценки клинического течения и прогноза при ОКС анализируются маркеры эндогенного воспаления – высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1β (ИЛ-1β), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли-α (αФНО), эндотелиальной дисфункции и неонангиогенеза – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эндотелин-1, а также маркеры механического стресса и фиброза миокарда, включая стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2) [10; 1]. Применение мультимаркерного анализа для оценки прогрессии атеросклероза может помочь скорректировать лечение в соответствии с основными патофизиологическими механизмами [3; 13].

**Цель:** оценить уровень провоспалительных цитокинов, показателей эндотелиальной дисфункции и механического стресса у пациентов с ОКС в зависимости от степени поражения коронарного русла.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 76 пациентов, которые поступили в клинику пропедевтической терапии Клиник Самарского государственного медицинского университета с 2012 по 2014 годы с ОКС. Критериями включения являлось наличие ОКС на момент поступления, проведение коронарографии, согласие пациента на участие

*Слатова Людмила Николаевна, заочный аспирант кафедры пропедевтической терапии.*

*E-mail: slatova86@gmail.com*

*Шукин Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии. E-mail: samgtm\_pt@mail.ru*

*Бойцова Елена Яковлевна, врач-кардиолог кардиологического отделения № 2 клиники пропедевтической терапии. E-mail: slatova86@gmail.com*

в исследовании. Критериями исключения пациентов из исследования были верифицированные онкологические и воспалительные заболевания, включая аутоиммунные, терминальные стадии болезней, самостоятельно влияющие на прогноз, а также тромбофилия, коагулопатия, цирроз печени, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В первую группу вошли 45 пациентов с ОКСпСТ (64±12 лет, 58,6% мужчин), во вторую группу был включен 31 пациент с ОКСбпСТ (64±11 лет, мужчин 50%). Обследование и лечение пациентов осуществлялось в соответствии с Национальными рекомендациями [4; 5] При поступлении проводилась эхокардиография (ЭхоКГ), по показаниям выполнялась экстренная реваскуляризация миокарда (стен-тирование, тромболизис). Группы не имели статистически значимых различий по основным факторам риска и распространению сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы.

У пациентов в первые 24 часа от поступления определялось содержание в сыворотке крови следующих биомаркеров: вч-СРБ («Вектор-Бэст», Россия), ИЛ-1β («Вектор-Бэст», Россия), ИЛ-6 («Вектор-Бэст», Россия), МСР-1 («Вектор-Бэст», Россия), VEGF («Вектор-Бэст», Россия), эндотелин-1 («Biomedica», Австрия), ST2 («Critical Diagnostics», США) методом иммуноферментного анализа по стандартным методикам, приведённым в указанных наборах. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. В случае нормального распределения показателей результат представ-

ляли как среднее значение и стандартную ошибку, а достоверность результатов оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Распределение биохимических и эхокардиографических показателей при проверке на нормальность отличалось от нормального, поэтому результаты представляли в виде медианы и интервала между 25 и 75 квартилями, достоверность результатов проверяли с помощью критерия Манна-Уитни для независимых групп или с помощью критерия Вилкоксона для зависимых групп. При сравнении качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  или критерий Фишера. Статистически значимым считали результат при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

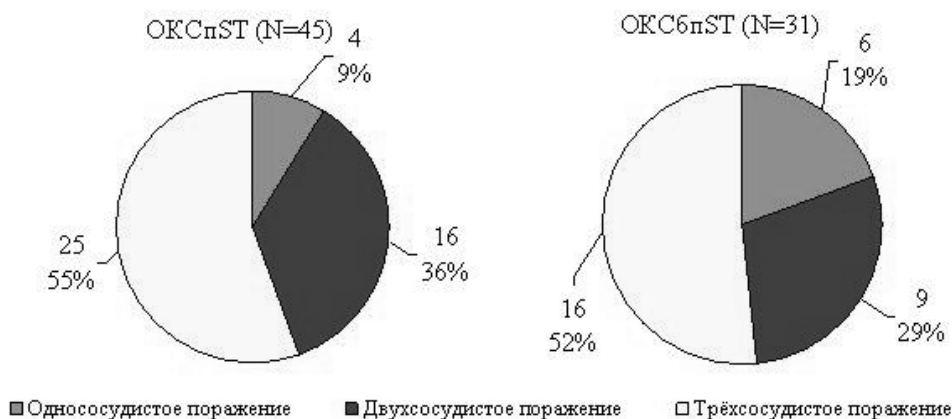
По основным эхокардиографическим показателям внутрисердечной гемодинамики и морфологии сердца группы не имели статистически значимых различий, за исключением распространения зон гипокинезий, которые чаще обнаруживались в группе пациентов с ОКСпСТ ( $p=0,01$ ) (табл. 1).

Меньшую толщину задней стенки левого желудочка у пациентов 1 группы по сравнению с пациентами из 2 группы ( $p=0,046$ ) можно связать с наиболее частой локализацией зон рубцовых изменений миокарда в этой области.

При оценке распространённости коронарного атеросклероза в исследуемых группах было выявлено, что преобладающим является трёхсосудистое поражение, в то время как одно-

**Таблица 1.** Эхокардиографические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом

	Группа 1 (N=45) М (25–75 квартили)	Группа 2 (N=31) М (25–75 квартили)	P
МЖП д (мм)	12 (10–13)	16 (13–18)	0,51
МЖП с (мм)	16 (13–19)	12 (10–13)	0,53
ЗСЛЖ д (мм)	<b>11 (10–12)</b>	<b>15 (14–16)</b>	<b>0,046</b>
ЗСЛЖ с (мм)	14 (11–15)	12 (11–12)	0,08
ФВЛЖ (%)	51 (45–55)	60 (47–65)	0,07
КСО ЛЖ (мл)	50,5 (43,2–61,7)	57 (36–86)	0,78
КДО ЛЖ (мл)	108,6 (95,7–127,7)	117 (97–175)	0,32
КСР (мм)	35 (32–38,5)	35 (32–41)	0,77
КДР (мм)	48,5 (46–53,7)	50 (47–57)	0,24
СрдЛА (мм рт.ст.)	30,5 (26,5–33,0)	28 (24–34)	0,46
Зоны акинезии (набл./%)	39 / 86,7%	21 / 67,7%	0,08
Зоны гипокинезии (набл./%)	<b>43 / 95,6%</b>	<b>23 / 74,2%</b>	<b>0,01</b>
Зоны дискинезии (набл./%)	8 / 17,8%	0	0,02
Индекс нарушения глобальной сократимости левого желудочка	1,7 (1,7–1,9)	1,4 (1,2 – 1,8)	0,15



**Рис. 1.** Распределение поражения коронарного русла у исследуемых групп пациентов

сосудистое поражение чаще встречалось у пациентов с OKCбпST, хотя и не имело статистически значимых различий ( $p=0,6$ ).

По данным коронарографии, у пациентов с OKC преобладало множественное поражение сосудистого русла без статистически значимых различий между группами пациентов OKCпST и OKCбпST (табл. 2 и 3), что подтверждается данными морфологического исследования коронарного русла у пациентов с OKC [7].

Наиболее часто поражалась передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) как в 1, так и во 2 группе, однако статистически значимой разницы поражений правой и левой коронарных артерий между исследуемыми группами не наблюдалось ( $p=0,5$ ). Доля гемодинамически значимых поражений была больше среди пациентов с

OKCбпST ( $p=0,047$ ). Это подтверждает значение нестабильных атеросклеротических бляшек с незначительным сужением просвета сосуда для развития острого атеротромбоза при OKCпST [11].

Результаты определения биомаркеров у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 4 и 5. Среди пациентов с OKCпST статистически значимых различий в показателях воспаления и эндотелиальной дисфункции между группами с 1-сосудистым и 2- или 3-сосудистым поражением отмечено не было, что может быть связано с небольшим числом наблюдений в группе однососудистого поражения. Концентрация  $\alpha$ ФНО была выше среди пациентов с трёхсосудистым поражением, чем в группе с 2-сосудистым ( $p=0,008$ ). Уровень ST2 у пациентов с многососудистым поражением был выше, чем у пациентов с одно-

**Таблица 2.** Ангиографическая характеристика пациентов с OKC с п.ST (N=45)

Процент стеноза	30 – 50%	51 – 69%	70 – 89%	90% и более	Итого	Всего от 70% и более
Бассейн						
ПМЖВ (набл / %)	22 / 14,4%	12 / 7,8%	16 / 10,5%	17 / 11,1%	<b>67 / 43,8%</b>	33 / 21,5%
ОА (набл / %)	16 / 10,5%	7 / 4,6%	6 / 3,9%	16 / 10,5%	<b>45 / 29,4%</b>	22 / 14,4%
ПКА (набл / %)	11 / 7,1%	6 / 3,9%	2 / 1,3%	22 / 14,4%	<b>41 / 26,8%</b>	24 / 15,7%
Итого (набл / %)	49 / 32 %	25 / 16,3%	24 / 15,7%	55 / 36%	153 / 100%	79 / 51,6%

**Таблица 3.** Ангиографическая характеристика пациентов с OKC без п.ST (N=31)

Процент стеноза	30 – 50%	51 – 69%	70 – 89%	90% и более	Итого	Всего более 70%
Бассейн						
ПМЖВ (число наблюдений / %)	6 / 5,35%	10 / 8,9%	9 / 8,0%	19 / 17,0%	<b>44 / 39,3%</b>	28 / 25%
ОА (число наблюдений / %)	8 / 7,1%	4 / 3,6%	10 / 8,9%	9 / 8,0%	<b>31 / 27,7%</b>	19 / 16,9%
ПКА (число наблюдений / %)	6 / 5,35%	6 / 5,3%	3 / 2,7%	22 / 19,6%	<b>37 / 33,0%</b>	25 / 22,3%
Итого (число наблюдений / %)	20 / 17,8%	20 / 17,8%	22 / 19,6%	50 / 44,6%	112 / 100 %	72 / 64,2%

**Таблица 4.** Концентрация биомаркеров у пациентов с ОКСпСТ (N=45)

Группы Маркеры	1-сосудистое поражение (N=4) М (25-75)	2-сосудистое поражение (N=16) М (25-75)	P1-2	3-сосудистое поражение (N=25) М (25-75)	P1-3	P2-3
VEGF, пг/мл	494,8 (112,5 – 843,3)	141,5 (82,2 – 340,8)	0,12	318 (57,2 – 698,8)	0,096	0,49
αФНО, пг/мл	2,7 (1,5 – 3,9)	<b>0,5 (0,1 – 1,1)</b>	0,068	<b>2,0 (1,6 – 2,5)</b>	0,064	<b>0,008</b>
ИЛ-1, пг/мл	3,9 (1,7 – 4,5)	2,5 (1,8 – 6,0)	0,23	4,9 (2,6 – 5,7)	0,65	0,71
ИЛ-6, пг/мл	4,9 (11,3 – 17,8)	33,5 (20,4 – 41,3)	0,089	40,6 (12,2 – 97,8)	0,46	0,66
МСР-1, пг/мл	196,3 (68,4 – 253,2)	66,2 (61,7 – 166,8)	0,072	169,5 (131,9 – 223,4)	0,062	0,12
СРБ, мг/л	10,8 (7,7 – 11,3)	10,7 (10,6 – 10,9)	0,52	10,2 (7,9 – 11,4)	0,36	0,31
Эндотелин 1, фмоль/мл	1,0 (0,9 – 1,2)	0,9 (0,81 – 0,98)	0,45	1,4 (0,9 – 2,9)	0,086	0,15
ST2, нг/мл	<b>30,2 (29,7 – 30,7)</b>	<b>73,2 (65,6 – 181,8)</b>	<b>0,05</b>	45,6 (28,0 – 158,2)	0,38	0,22

**Таблица 5.** Концентрация биомаркеров у пациентов с ОКСбпСТ (N=31)

Группы Маркеры	1-сосудистое поражение (N=6) М (25-75)	2-сосудистое поражение (N=9) М (25-75)	P1-2	3-сосудистое поражение (N=16) М (25-75)	P1-3	P2-3
VEGF, пг/мл	150,7 (20,8 – 280,6)	558,2 (470,8 – 645,7)	0,12	161,2 (142,2 – 244,1)	0,64	0,06
αФНО, пг/мл	0,87 (0,50 – 1,24)	1,94 (1,58 – 4,81)	0,08	1,73 (1,08 – 2,14)	0,16	0,48
ИЛ-1, пг/мл	2,1 (0,01 – 4,2)	4,1 (2,9 – 5,8)	0,56	4,5 (3,35 – 5,7)	0,35	0,72
ИЛ-6, пг/мл	20,6 (14,4 – 26,9)	12,6 (3,1 – 130,1)	0,56	8,5 (6,0 – 12,7)	0,16	0,72
МСР-1, пг/мл	110,8 (54,2 – 167,5)	215,9 (36,1 – 799,4)	0,56	181,9 (167,5 – 190,7)	0,16	0,48
СРБ, мг/л	11,1 (10,2 – 12,0)	8,8 (8,7 – 10,3)	0,25	7,6 (7,3 – 8,7)	0,06	0,16
Эндотелин 1, фмоль/мл	1,9 (1,1 – 2,0)	2,4 (0,9 – 2,5)	0,09	1,1 (0,8 – 1,1)	0,072	0,083
ST2, нг/мл	104,1 (37,4 – 170,7)	186,0 (147,1 – 224,9)	0,44	26,5 (22,3 – 30,8)	0,12	0,12

судистым поражением, а в случае с поражением 2 артерий повышение было статистически значимо ( $p=0,05$ ). ST2 традиционно рассматривается как маркер фиброза миокарда и показатель неблагоприятного отдалённого прогноза у пациентов с ОКСпСТ [9; 15].

Учитывая, что при наличии многососудистого поражения коронарных артерий возрастает количество нестабильных бляшек, можно предположить участие ST2 в патогенезе множественного поражения коронарного русла и его участие в формировании нестабильности атеросклеротических бляшек.

При оценке изучаемых биомаркеров у пациентов с ОКСбпСТ, зависимости концентрации

маркеров в крови от распространённости коронарного атеросклероза обнаружено не было (табл. 5).

## ВЫВОДЫ

В коронарном русле у пациентов с ОКС в большинстве случаев наблюдается множественное атеросклеротическое поражение. При этом возникновение острой тромботической окклюзии на месте повреждения атеросклеротической бляшки при ОКСпСТ не всегда совпадает с местом наибольшего стеноза. В связи с этим приобретает особое значение анализ системных маркеров, характеризующих нестабильность коронарного

атеросклероза у пациентов с ИБС в дополнение к традиционным факторам риска и методам клинического обследования. Использование мультимаркерного подхода, включающего определение показателей эндогенного воспаления, механического стресса и эндотелиальной дисфункции, позволяет комплексно оценить системную нестабильность атеросклероза у пациентов с ОКС.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью / В.Н. Протасов, А.А. Скворцов, Д.Е. Кошкина и др. // Кардиологический вестник. 2014. № 4. С. 100–107.
2. Лимарева Л.В. Системный подход к оценке состояния иммунного гомеостаза при остром инфаркте миокарда: Автореф. дисс. докт. мед. наук. Уфа, 2009. 46 с.
3. Медведева Е.А., Шукин Ю.В., Селезнёв Е.И. Профилактика кардиальных осложнений при выполнении аортоподводных реконструкций посредством коррекции воспаления и эндодтоксемии // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2013. № 2. С. 24–28.
4. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. №6 (8). Приложение 1.
5. Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. №8 (5). Приложение 1.
6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей [под общей редакцией Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова]. 2-е издание, исправленное и дополненное. М.: Литтерра, 2014. 1056 с.
7. Слатова Л.Н. Морфологические факторы системной нестабильности атеросклероза у больных с острым коронарным синдромом // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т. 9. № 5. С. 44–46.
8. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Опыт организации независимого российского регистра острых коронарных синдромов // Вопр. статистики. 2011. № 4. С. 37–42.
9. Combined use of the novel biomarkers high-sensitivity troponin T and ST2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment / J. Lupon, de Antonio M., Galan A. et al. // Mayo Clin Proc. 2013. Vol. 88(3). P. 234–243.
10. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study // P. Zamani, G. Schwartz, A.G. Olsson et al. // J. Am. Heart. Assoc. 2013. Vol. 2(1). doi: 10.1161/JAHA.112.003103.
11. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy // N Engl J Med. 2013. № 368. 2004–13.
12. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction // J.G. Canto, C.I. Kiefe, W.J. Rogers et al. // JAMA. 2011. Vol. 306. P. 2120–2127.
13. Perspectives on the Value of Biomarkers in Acute Cardiac Care and Implications for Strategic Management / A. Kossaiy, A. Garcia et al. // Biomarker Insights. 2013. №8. С. 115–126.
14. Risk Scores for Patients with Chest Pain: Evaluation in the Emergency Department / B. E. Backus, A. J. Six, J. H. Kelder et al. // Curr Cardiol Rev. 2011. Vol. 7(1). P. 2–8.
15. Soluble ST2 and Interleukin-33 Levels in Coronary Artery Disease: Relation to Disease Activity and Adverse Outcome / S. Demyanets, W. S. Speidl, I. Tentzeris et al. // PLoS One. 2014. Vol. 9(4). doi: 10.1371/journal.pone.0095055.
16. Доклад “Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2014 году и задачах на 2015 год. МЗ РФ. Москва, апрель 2015 г. URL: [http://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/025/245/original/Доклад\\_итоговой\\_коллегии\\_для\\_размещения\\_на\\_сайте.pdf?1428914449](http://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/025/245/original/Доклад_итоговой_коллегии_для_размещения_на_сайте.pdf?1428914449) (дата обращения 25.04.2015).

#### ANALYSIS OF MARKERS OF INFLAMMATION, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND MYOCARDIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND VARIOUS DEGREES OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

© 2015 L.N. Slatova<sup>1</sup>, Y.V. Shchukin<sup>1</sup>, E.I. Boitsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University

<sup>2</sup> Hospital of Samara State Medical University

The article describes the main changes of inflammatory cytokines, markers of myocardial fibrosis and endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndrome and various degrees of coronary atherosclerosis.

**Keywords:** atherosclerosis, acute coronary syndrome, endogenous inflammation, ST2.

*Liudmila Slatova, Post Graduate Student at the Propaedeutic Therapy Department. E-mail: slatova86@gmail.com*

*Yuri Shchukin, Doctor of Medicine, Professor, Head at the Propaedeutic Therapy Department.*

*E-mail: samgmu\_pt@mail.ru*

*Elena Boitsova, Cardiologist in Cardiology Department №2 of Hospital of Samara State Medical University.*

*E-mail: slatova86@gmail.com*