

# КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-12 У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Зыков М.В., Барбараш О.Л.<sup>1</sup>, Кашталап В.В.,  
Веремеев А.В., Барбараш Л.С.

Учреждение РАМН Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово

<sup>1</sup> Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава, г. Кемерово

**Резюме.** Целью исследования было изучение клинической и прогностической роли различных маркеров воспаления у пациентов после перенесенного Q-образующего инфаркта миокарда (ИМ). Результаты: из всех анализируемых факторов воспаления только TNF $\alpha$ , IL-12 и СРБ были достоверно выше у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий по сравнению с таковыми показателями пациентов с поражением только одной венечной артерии. Выявлена положительная корреляция между IL-12 и IL-6 и тяжестью атеросклеротического поражения магистральных некоронарных артерий. По данным регрессионного анализа наибольшей диагностической ценностью в отношении выявления гемодинамически значимого поражения коронарных артерий явился возраст  $\geq 53$  лет и концентрация IL-12  $\geq 87,1$  пг/мл, а гемодинамически значимого стеноза магистральных некоронарных артерий — возраст  $\geq 65$  лет и концентрация IL-12  $\geq 108,8$  пг/мл. В качестве независимых факторов риска неблагоприятных исходов ИМ идентифицированы II и более класс острой сердечной недостаточности по Killip и значение концентрации IL-12  $> 90$  пг/мл. Заключение: из всех анализируемых показателей воспаления наибольшей диагностической ценностью в определении группы пациентов высокого риска выявления тяжелого коронарного и мультифокального атеросклероза и последующих осложнений обладает IL-12.

**Ключевые слова:** коронарные сосуды, атеросклероз, маркеры воспаления, интерлейкин-12, диагностическое значение.

*Zykov M.V., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Veremeev A.V., Barbarash L.S.*

## CLINICAL AND PROGNOSTIC VALUE OF INTERLEUKIN-12 IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**Abstract.** The aim of present study was to evaluate clinical and prognostic value of various inflammation markers in patients after Q-wave myocardial infarction (MI). Results: Among multiple inflammation factors studied, only TNF $\alpha$ , IL-12 and CRP levels proved to be significantly increased in the patients with multi-vessel coronary artery disease, as compared to the patients with single coronary lesions. A positive correlation was revealed between the levels of IL-12 and IL-6 inflammation markers, and severity of atherosclerotic lesions of non-coronary arteries (brachiocephalic vessels, or lower limb arteries). Regression analysis, using an iterative approach, showed that patients' age of  $\geq 53$  years and IL-12 levels  $\geq 87.1$  pg/ml are of highest predictive value, when detecting clinically significant coronary lesions. Meanwhile, the age of  $\geq 65$  years and IL-12 levels exceeding 108.8 pg/ml allow of detecting haemodynamically significant non-coronary lesions. Acute heart failure according to Killip class II and more, and IL-12 levels over 90 pg/ml have been verified as independent variables for risk stratification of any

### Адрес для переписки:

Зыков Михаил Валерьевич,  
НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН  
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.  
Тел.: (3842) 64-32-79.  
Факс: (3842) 34-19-02.  
E-mail: mvz83@mail.ru

cardiovascular event within a year after MI. Hence, among all studied inflammatory indexes, IL-12 possesses the greatest diagnostic value in defining patients at a high risk for severe coronary and multifocal atherosclerosis and subsequent complications. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 2-3, pp 219-226)

*Keywords: coronary vessels, atherosclerosis, inflammation markers, IL-12, diagnostic significance.*

## Введение

В последние годы, согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает более 16 миллионов человек [13]. В России в структуре общей смертности на сердечно-сосудистые заболевания приходится более 50%, большинство случаев (80%) связаны с болезнями, обусловленными атеросклерозом [13], при этом примерно 70% приходится на долю инфаркта миокарда (ИМ) [8]. В связи с этим одним из актуальных направлений в современной медицине является поиск новых технологий профилактики сердечно-сосудистых событий, что предопределяет в первую очередь создание оптимальных моделей стратификации риска не только развития, но и осложнений ИМ [22, 5]. Ввиду недостаточной прогностической мощности классических моделей стратификации риска осложнений ИМ ведется поиск новых, универсальных, высоко чувствительных и специфических прогностических маркеров [5, 14]. В настоящее время эти поиски приобретают все более масштабный характер со смещением акцента на биологические маркеры неспецифической воспалительной реакции [5, 14]. Так, современная концепция формирования атеросклеротического поражения артерий постулирует участие в данном процессе в равной степени нарушений липидного обмена и воспалительных реакций, интенсивность которых значительно увеличивается при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [13, 23]. Атеросклероз, рассматриваемый с позиции хронической болезни артериальной стенки, предполагает вовлечение в патологический процесс как врожденных, так и адаптивных иммуновоспалительных механизмов, главную роль в которых играют медиаторы межклеточного взаимодействия — цитокины [26, 23]. Воспаление является центральным звеном всех стадий атеросклероза [10, 23], а ОКС является классическим примером асептической воспалительной реакции, развивающейся вслед за развитием некроза [7]. Доказано, что смещение равновесия в сторону преобладания деструктивных процессов посредством экспрессии и усиления активности провоспалительных цитокинов, снижает прочность капсулы, повышает протромботический статус, что создает условия для повреждения покрышки и развития осложнений [16]. Таким образом, повреждение атеросклеротической бляшки в ре-

зультате ее воспаления и разрыва с последующей агрегацией тромбоцитов является основным механизмом, приводящим к атеротромбозу и развитию острых коронарных событий [12]. Однако до сих пор не ясна роль следовой воспалительной реакции после перенесенного эпизода острого коронарного синдрома в развитии постгоспитальных осложнений.

**Цель исследования** — изучить клиническую и прогностическую роль различных маркеров воспаления у пациентов после перенесенного Q-образующего ИМ (Q ИМ).

## Материалы и методы

Обследовано 214 пациентов, госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер в 2008 году с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST и клиникой коронарной недостаточности, развившейся до 24 ч от момента начала. Средний возраст больных составил 58,0 (от 32 до 79) лет.

Критериями включения были следующие:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) атеротромботический генез ИМ;
- 3) подтвержденный, согласно критериям ВНОК [6], диагноз Q-образующего ИМ;
- 4) подписание пациентом информированного согласия, одобренного этическим комитетом учреждения.

Критериями исключения явились:

- 1) возраст моложе 18 лет;
- 2) любые клинически значимые состояния, такие как онкологические заболевания, наличие тяжелой сопутствующей патологии;
- 3) инфаркт миокарда, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование;
- 4) Летальный исход ИМ в течение 30 дней.

Помимо рутинных методов обследования у всех пациентов выполнялось при помощи аппарата «Vivid 7 Dimension» фирмы General Electric (США) цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий (ЭКА) и артерий нижних конечностей (АНК) для выявления атеросклеротических поражений некоронарных артериальных бассейнов. Селективная коронарная ангиография проводилась в первые часы с момента госпитализации в рамках ОКС на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). В течение госпитального периода назначалась стандартная коронароактивная терапия, а при поступле-

нии в качестве методов реперфузии проводились чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) симптом-зависимого поражения коронарной артерии (КА) (74,1% пациентов) или тромболитическая терапия (4,8%).

На 10-14 сутки развития ИМ у всех обследованных в сыворотке венозной крови определяли концентрацию цитокинов (интерлейкин (IL)-1 $\alpha$ , -6, -8, -10, -12, фактор некроза опухоли альфа [TNF $\alpha$ ]) и С-реактивного белка (СРБ) иммуноферментным методом с помощью реактивов фирм BIOSOURCE (Бельгия) и BIOMERICA (Австрия), соответственно. Вышеописанный дизайн исследования предопределен тем, что только к концу госпитального периода имелась возможность провести полный объем обследования, исключить влияние остроты и площади некроза миокарда, медикаментозной терапии и метода реперфузии на процессы субклинического воспаления [5, 14]. Через 12 месяцев наблюдения у пациентов оценивали прогноз и объем принимаемой медикаментозной терапии. Годовой исход определялся как неблагоприятный в случае развития кардиальной смерти, повторных ИМ, нестабильной стенокардии (НС), декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульта, усугубления клинических проявлений стенокардии или ХСН до III-IV функциональных классов («конечные точки»).

Статистическая обработка осуществлялась в программе SPSS Statistics 17.0 (США). Значения представлены для относительных величин в виде процентного соотношения, для количественных — в виде среднего арифметического с 95% доверительным интервалом. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни или метода Колмогорова-Смирнова (более 50 наблюдений в каждой группе). Анализ различия частот в трех и более независимых группах проводился при помощи критерия  $\chi^2$  по Пирсону, в двух независимых группах — при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Для исследования зависимостей между переменными использовались коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне двусторонней статистической значимости (p) менее 0,05.

## Результаты

Из 214 обследованных пациентов 164 (76,6%) составили мужчины. Среди всех фактов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ИМ наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (АГ) (85,0%), более половины пациентов имели индекс массы тела > 25 кг/м<sup>2</sup>

(73,4%), каждый второй — стенокардию в анамнезе (45,8%). Больных сахарным диабетом (СД) было 28 (13,1%), с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) — 42 (19,6%). Крайне низкая частота диагностированной до поступления в стационар гиперхолестеринемии (11,2%) свидетельствует о несовершенстве первичной профилактики ИБС на амбулаторном этапе.

Наличие поражений некоронарных сосудистых бассейнов, т.е. мультифокального атеросклероза, является важным критерием тяжести состояния пациентов с ИМ [2]. В настоящем исследовании под термином «мультифокальный атеросклероз» (МФА) понимали наличие поражения (утолщение комплекса интима-медия (КИМ) или стенозы любой степени) ЭКА или АНК. Частота выявления МФА у обследованных пациентов с ИМ составила 94%, что согласуется с данными других исследований [1]. В течение госпитального периода наблюдения у 40 пациентов (18,6%) выявлена ранняя постинфарктная стенокардия (РПИС), клинические проявления которой к концу госпитализации при подборе антиангинальной терапии стабилизировались на уровне I-II функционального класса. Таким образом, с учетом клинико-анамнестических характеристик и данных инструментальных методов оценки, обследованная группа пациентов относится к категории высокого риска развития последующих сердечно-сосудистых осложнений.

Средние значения анализируемых маркеров воспаления у пациентов с ИМ были достоверно выше в сравнении с сопоставимыми по возрасту больными стабильной ИБС (стенокардия I-II функциональных классов, отсутствие в анамнезе ПИКС), что также нашло подтверждение в работах Ge С. [18], Витковского Ю.А. [4]. Таким образом, приведенные выше данные подтверждают факт, что высокие значения концентраций маркеров воспаления у пациентов с ИМ сохраняются и в подостром периоде заболевания.

По данным ряда работ [10, 14], при увеличении числа пораженных (стенозы > 50%) коронарных артерий регистрируются более высокие уровни IL-6, IL-8, СРБ, TNF $\alpha$ . В настоящем исследовании из всех анализируемых факторов воспаления статистически значимым оказалось повышение только TNF $\alpha$ , IL-12 и СРБ. Так, при одно-, двух- и трехсосудистом поражении КА значения концентраций TNF $\alpha$  были 9,45 (8,41;10,48) пг/мл, 10,88 (8,81;12,96) пг/мл и 10,61 (9,68;11,55) пг/мл (p1-3 = 0,03) соответственно; IL-12 — 95,0 (70,57; 119,43) пг/мл, 107,16 (87,96;126,36) пг/мл и 112,19 (92,33;132,05) пг/мл (p1-3 = 0,04) соответственно, СРБ — 11,86 (9,76;13,95) мг/л, 14,40 (12,41;16,39) мг/л и 14,06 (12,15;15,97) мг/л (p1-3 = 0,03) соответственно. Учитывая, что коли-

чество женщин при трех- и двухсосудистом поражении КА было больше, чем при однососудистом (31%, 27% и 14% соответственно,  $p = 0,03$ ), а число пораженных венечных артерий положительно коррелирует с возрастом, проведено уравнивание этих групп по возрасту и полу (из групп с двух- и трехсосудистым поражением КА исключены женщины старше 60 лет). После чего достоверные различия между значениями маркеров воспаления у пациентов с одно- и трехсосудистым коронарным атеросклерозом сохранились в отношении только TNF $\alpha$  и СРБ (табл. 1). При объединении же пациентов с двух- и трехсосудистым поражением КА таковые выявлены и в отношении концентрации IL-12: 95,0 (70,57; 119,43) пг/мл при  $> 50\%$  стенозе только в одной венечной артерии и 105,18 (91,02; 119,33) пг/мл – в двух и более,  $p = 0,043$ .

Об особенностях воспалительных процессов у больных с мультифокальным атеросклерозом в настоящее время имеются крайне ограниченные данные. Так в работе Митьковской Н.П. с соавторами [11] показано, что у пациентов с сочетанием ОКС и инсульта выявлен более высокий показатель TNF $\alpha$  при поступлении и IL-6 на 7-ые сутки от начала заболевания, что подтверждает высокую активность воспалительного ответа у пациентов с поражением некоронарных сосудистых бассейнов. Шавриным А.П. [15] с соавторами определено, что по мере увеличения толщины КИМ повышаются концентрации СРБ, провоспалительных цитокинов IL-1, IL-8, TNF $\alpha$ , что также подтверждается прямой корреляционной связью между толщиной КИМ и данными факторами воспаления. В настоящем исследовании не выявлено корреляции между уровнями изучаемых факторов воспаления и толщиной КИМ.

С целью дальнейшего изучения связи между выраженностью периферического атеросклероза и провоспалительным статусом нами по результатам ультразвуковых исследований некоронарных магистральных артерий сформированы следующие группы: в первую группу вошли пациенты без МФА ( $n = 13$ ), во вторую – больные с КИМ  $\geq 1$  мм или стенозами до 30% ( $n = 113$ ), в третью – со стенозами от 30 до 50% ( $n = 42$ ), в четвертую –  $> 50\%$  ( $n = 46$ ). Положительная корреляция между уровнями маркеров воспаления и тяжестью атеросклеротического поражения магистральных некоронарных артерий определена только для IL-12 ( $p_{1,4} = 0,02$ ,  $p_{2,4} = 0,03$ ,  $p_{3,4} = 0,03$ ) и IL-6 ( $p_{2,4} = 0,049$ ): у пациентов без МФА средние концентрации IL-12 и IL-6 составили 69,78 (34,58; 104,97) пг/мл и 3,98 (1,69; 5,65) пг/мл соответственно, со стенозами  $< 30\%$  – 103,74 (86,27; 121,21) пг/мл и 4,42 (3,13; 5,72) пг/мл соответственно, со стенозами 30 – 50% – 102,59 (80,39; 124,79) пг/мл и 4,19 (1,85; 6,52) пг/мл соответственно, со стенозами  $> 50\%$  – 128,44 (93,17; 163,71) пг/мл и 7,41 (2,04; 12,78) пг/мл соответственно. Ввиду того, что сформированные группы статистически значимо ( $p < 0,001$ ) различались по возрасту (в первой группе средний возраст составил 45,54 (40,08; 51,0) лет, во второй – 57,20 (55,59; 58,82) лет, в третьей – 58,76 (56,34; 61,19) лет, в четвертой – 62,63 (60,36; 64,90) года), а, соответственно, и по сердечно-сосудистым факторам риска, проведено их уравнивание по возрасту при условии

**ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА ПОРАЖЕННЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ СО СТЕНОЗАМИ БОЛЕЕ 50%**

| Маркеры воспаления    | Средние величины концентрации факторов воспаления у больных следующих групп: |                           |                         | p                                      |
|-----------------------|--|---------------------------|-------------------------|--|
|                       | 1 (n = 74)   | 2 (n = 47)                | 3 (n = 66)              |  |
| IL-12, пг/мл          | 95,0<br>(70,57; 119,43)  | 105,70<br>(84,82; 126,59) | 104,65 (83,85; 125,45)  | $p_{1-3} = 0,069$                      |
| TNF $\alpha$ , пг/мл  | 9,45 (8,41; 10,48)   | 11,04<br>(8,78; 13,30)    | 10,85<br>(9,72; 11,97)  | $p_{1-3} = 0,03$                       |
| IL-10, пг/мл          | 2,11<br>(1,66; 2,56)   | 2,16<br>(1,71; 2,60)      | 2,17<br>(1,58; 2,75)    | $p > 0,05$                             |
| IL-8, пг/мл           | 3,33<br>(2,84; 4,81)   | 3,55<br>(2,81; 5,28)      | 3,82<br>(2,08; 5,56)    | $p > 0,05$                             |
| IL-6, пг/мл           | 4,06<br>(2,48; 5,65)   | 5,69<br>(3,07; 8,32)      | 5,20<br>(1,58; 8,82)    | $p > 0,05$                             |
| IL-1 $\alpha$ , пг/мл | 1,19<br>(1,03; 1,36)   | 1,09<br>(0,94; 1,24)      | 1,20<br>(1,06; 1,33)    | $p > 0,05$                             |
| СРБ, мг/л             | 11,86 (9,76; 13,95)  | 13,89<br>(11,79; 15,98)   | 14,40<br>(12,25; 16,54) | $p_{1-3} = 0,041$<br>$p_{1-2} = 0,071$ |

соблюдения равнозначного полового состава (2/3 мужчин и 1/3 женщин): первую группу из анализа исключили в связи с ее малочисленностью и молодым возрастом пациентов, а из 2 и 3 были исключены больные моложе 50 лет. Достоверность положительной связи между концентрациями IL-12, IL-6 и МФА оказалась не потеряна, однако она более значима для IL-12 (табл. 2). Таким образом, при увеличении степени стенозов некоронарных сосудистых бассейнов повышается активность субклинического воспаления.

Далее проведен регрессионный анализ с пошаговым отбором для выявления независимых факторов, оказывающих наибольший вклад в степень выраженности МФА. Так, факторами, связанными с наличием стеноза более 50% в любом экстракардиальном бассейне, явились: возраст старше 65 лет (относительный рис. (ОР) = 3,3,  $p < 0,01$ ) и концентрация IL-12  $\geq 108,8$  пг/мл (ОР = 3,2,  $p < 0,01$ ). Значение площади под ROC-кривой, которое позволяет оценить диагностическую (предиктивную) ценность этой модели, составило 0,73 (0,58; 0,87). Таким образом, ОР выявления значимого стеноза ЭКА или АНК у пациента старше 65 лет и имеющего значение IL-12  $\geq 108,8$  пг/мл составляет 6,4.

При проведении регрессионного анализа с пошаговым отбором для выявления независимых факторов, ассоциированных с тяжестью поражения коронарного русла, также идентифицированы только возраст  $\geq 53$  лет (ОР = 1,4,  $p < 0,01$ ) и концентрация IL-12  $\geq 87,1$  пг/мл (ОР = 1,6,  $p < 0,01$ ), значение площади под ROC-кривой при этом составило 0,71 (0,59; 0,79). Таким образом, ОР выявления многососудистого пора-

жения КА у пациента старше 53 лет и имеющего значение IL-12  $\geq 87,1$  пг/мл составляет 2,1. Следовательно, наиболее чувствительным маркером тяжести коронарного и некоронарного атеросклероза у пациентов с ИМ является концентрация IL-12.

При анализе связей между уровнем IL-12 и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), локализацией ИМ, активностью МВ-фракции креатинкиназы, показателями липидограммы, длительностью предшествующего заболеванию анамнеза ИБС, СД, АГ, наличием острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip, РПИС достоверных связей выявлено не было. Не выявлено зависимости между уровнем IL-12 и наличием экстренной реперфузии миокарда или методикой ее проведения. Однако определена положительная корреляционная связь между баллами традиционных шкал риска летального исхода ИМ (PAMI, GRACE) и IL-12:  $r = 0,28$  ( $p = 0,009$ ) и  $r = 0,19$  ( $p = 0,047$ ) соответственно.

Последним этапом настоящей работы явилось выявление независимых предикторов неблагоприятного исхода ИМ в течение года. Через год у 178 больных (83,2%) был оценен прогноз, из которых 71 (39,9%) имели следующие конечные точки: 8 пациентов со смертельным исходом (4,5%), 19 (10,7%) – с НС, 16 (9,0%) – с повторным ИМ, 3 (1,7%) – с инсультом, 3 (1,7%) – с декомпенсацией ХСН, 8 (4,5%) – с III-IV ФК стенокардии, 11 (6,2%) – с III-IV ФК ХСН, 3 (1,7%) – с III-IV ФК стенокардии и ХСН. С целью оценки роли классических факторов риска и маркеров воспаления для годового прогноза в регрессионный

**ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ СТЕНОЗОВ НЕКОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

| Маркеры воспаления    | Средние величины концентрации факторов воспаления у больных следующих групп: |                           |                           | p                 |
|-----------------------|--|---------------------------|---------------------------|-------------------|
|                       | 1 (n = 83)   | 2 (n = 36)                | 3 (n = 46)                |                   |
| IL-12, пг/мл          | 109,47<br>(89,32; 129,63)  | 106,37<br>(79,40; 133,34) | 128,44<br>(93,17; 163,71) | $p_{1-3} = 0,027$ |
| IL-6, пг/мл           | 4,43<br>(2,81; 6,05)   | 4,28<br>(1,66; 6,90)      | 7,41<br>(2,04; 12,78)     | $p_{1-3} = 0,047$ |
| TNF $\alpha$ , пг/мл  | 10,58<br>(9,03; 12,13)   | 10,09<br>(8,19; 12,00)    | 10,66<br>(9,38; 11,94)    | $p > 0,05$        |
| IL-10, пг/мл          | 2,14<br>(1,73; 2,56)   | 2,05<br>(1,22; 2,88)      | 2,22<br>(1,67; 2,76)      | $p > 0,05$        |
| IL-8, пг/мл           | 3,70<br>(2,54; 4,86)   | 3,91<br>(2,31; 5,51)      | 5,82<br>(3,26; 8,37)      | $p > 0,05$        |
| IL-1 $\alpha$ , пг/мл | 1,19<br>(1,05; 1,34)   | 1,14<br>(0,97; 1,32)      | 1,13<br>(0,93; 1,32)      | $p > 0,05$        |
| СРБ, мг/л             | 13,70<br>(11,75; 15,65)  | 13,86<br>(11,01; 16,72)   | 13,31<br>(10,88; 15,74)   | $p > 0,05$        |

анализ с пошаговым отбором включили следующие параметры: возраст, пол, индекс массы тела, класс ОСН по Killip, наличие в анамнезе ПИКС, стенокардии, курения, СД, АГ, инсульта, застойной ХСН, определяемые при поступлении в клинику клиренс креатинина по Кокрофту-Гаулту, уровни гликемии, гемоглобина, показатели липидограммы, активность МВ фракции креатинкиназы, систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ, локализация изменений на электрокардиограмме, наличие РПИС, жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, факт проведения успешного ЧКВ с реперфузией симптом-зависимой артерии, тромболитической терапии, время от начала ангинозных болей до реваскуляризации миокарда, концентрации всех исследуемых в настоящей работе факторов воспаления, определяемых на 10-14 от начала заболевания, регулярный в течение года прием аспирина, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, статинов. В качестве независимых переменных для стратификации риска наступления конечных точек идентифицированы только следующие факторы: класс ОСН по Killip и значение концентрации IL-12. Для удобства в практическом применении врача разработана бальная оценка ранее перечисленных факторов риска. Так, при наличии у пациента ОСН  $\geq$  II класса присуждается 1 балл, при значении концентрации IL-12 от 90,0 до 129,9 пг/мл – 2 балла, при  $\geq$  130,0 пг/мл – 3 балла. Площадь под ROC-кривой для нашей модели составила 0,89 (0,80; 0,98), что свидетельствует о высокой ее диагностической мощности и значительно превосходит таковые показатели шкал GRACE, TIMI, PAMI и CADILLAC, которые учитывают только клинико-анамнестические данные и результаты инструментального обследования и совершенно не затрагивают патофизиологические аспекты формирования и агрессивного течения атеросклероза.

## Обсуждение

В исследованиях Волковой С.Ю. [5], Орловой Н.В. [14], остаточный, следовой провоспалительный потенциал в подостром периоде ИМ способен влиять на его отдаленные исходы, однако авторы не оценивали роли IL-12, тогда как настоящая работа показала, что наибольшее как клиническое, так и прогностическое значение имеет именно этот показатель. Число исследований, посвященных изучению роли IL-12 в атерогенезе, крайне ограничено. Ранее определено, что фундаментальный иммунопатологический механизм развития и прогрессирования атеросклероза связан с дисбалансом между активно-

стью Th1- и Th2-иммунокомпетентных клеток с преобладанием реакций Th1-типа [26]. Для прогрессирующей, нестабильной атеросклеротической бляшки еще в большей степени характерна иммунная реакция Th1-типа [4], которая и регулируется преимущественно IL-12 [26, 7]. В ряде исследований доказано антиатерогенное влияние Th2-клеточного ответа [20], а Shah P.K. [25] выявил толерантность к атеросклерозу у мышей с преобладанием Th2-иммунного ответа. Davenport P. [17] и Lee T.S. [21] с соавторами показали в экспериментах на мышах, что IL-12 является независимым индуктором раннего развития и мощным фактором ускоренного прогрессирования атеросклероза. В 2005 году [19] проведено экспериментальное исследование, раскрывающее некоторые аспекты атерогенеза. Так, функциональная блокада эндогенного IL-12 в течение 6 недель сопровождалась снижением на 68,5% ( $p < 0,01$ ) уровня холестерина ЛПНП, уменьшением на 57,8% степени стеноза сонных артерий ( $p < 0,01$ ) и на 66,7% – толщины КИМ ( $p < 0,01$ ). В комбинации с IL-18 данный цитокин является мощным индуктором синтеза интерферона-гамма и TNF $\alpha$ , которые ускоряют прогрессирование атеросклероза [24]. С этих позиций не маловажным является создание теории о мультифокальной ранимости атеросклеротической бляшки, предложенной Шевченко О.П. и Мишневым О.Д. [16]. Авторы считают, что СРБ, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-18 способны оказывать системный эффект и индуцировать активность воспаления в сосудистых областях, расположенных на удалении от нестабильной бляшки, что в конечном результате и приводит к повышенному риску развития атеротромботических осложнений не только в коронарном русле, но в каротидном и других бассейнах. В работе Козловой В.А. собрана информация о различных вакцинах, блокирующих действие провоспалительных факторов, участвующих в Th-1-иммунном ответе (IL-12, TNF $\alpha$ , интерферон-гамма), во всех случаях имели место положительные эффекты в отношении замедления прогрессирования или полной редукции атеросклероза [9]. Еще одним подтверждением важной роли процессов воспаления в прогрессировании атеросклероза являются исследование Tzoulaki I. с соавторами [27]. Доказано, что при многофакторном анализе исходная концентрация IL-6 является независимым предиктором прогрессирования атеросклероза в течение 5 и 12 лет наблюдения ( $P = 0,001$ ), тогда как СРБ ( $P = 0,01$ ) был связан с показателями прогрессирования атеросклероза только в течение 12 лет наблюдения [27].

Таким образом, активность воспалительного ответа, сохраняющаяся после перенесенно-

го ИМ, является маркером не только тяжести перенесенного ИМ, но и критерием неблагоприятного прогноза. Из всех анализируемых показателей воспаления наибольшей диагностической ценностью в определении группы пациентов высокого риска выявления тяжелого коронарного и мультифокального атеросклероза и последующих осложнений обладает IL-12.

## Список литературы

1. Балахонova Т.В., Козлов С.Г., Махмудова Х.А. Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий и функции эндотелия у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8. — С. 11-15.
2. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В., Барбараш Л.С. Распространенность, особенности клинического течения и прогноза острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у пациентов с мультифокальным атеросклерозом // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Том 10. № 6. Приложение с тезисами докладов Пятнадцатого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. — Москва, 6-9 декабря 2009. — С. 300.
3. Вельков В.В. Высокочувствительный С-реактивный белок и его применение в кардиологии. Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики // Лаб мед. — 2006. — № 8. — С. 1-15.
4. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Говорин А.В., Жеребцова С.В., Порushничак Е.Б., Роднина О.С., Ройтман Е.В., Савельева Т.В., Солпов А.В. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокины у больных с различными формами ишемической болезни сердца // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2009. — № 1. — С. 49-63.
5. Волкова С.Ю. Прогностическая ценность определения уровня в плазме нейро-гуморальных медиаторов в подостром периоде инфаркта миокарда с зубцом Q // Кардиология. — 2008. — № 10. — С. 24-27.
6. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — № 6 (приложение 1). — 66 с.
7. Залесский В.Н. Аутоиммунные и иммунновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекция и терапия: Монография / Залесский В.Н., Гавриленко Т.И. — К.: «Віпол», 2008. — 592 с.
8. Иоселиани Д.Г., Сельцовский А.П. Раннее поэтапное восстановление нарушенного кровоснабжения сердца и улучшение ближайшего и средне-отдаленного прогноза у больных острым инфарктом миокарда (клинико-патофизиологические и фармакологические аспекты). — М., 2009. — 130 с.
9. Козлова В.А., Душкин М.И., Верещагин Е.И. Вакцины против атеросклероза: состояние проблемы и перспективы ее развития // Цитокины и воспаление. — 2008. — № 1. — С. 8-14.
10. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кардіол. журн. — 2004. — № 1. — С. 22-34.
11. Митьковская Н.П., Герасименко Д.С., Ходосовская Е., Картун Л.В. Активность воспалительного ответа у пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и острого ишемического повреждения мозга // Медицинский журнал. — 2008. — № 3. — С. 34-37.
12. Моисеев В., Павликова Е., Мерай И. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений // Врач. — 2003. — № 3. — С. 3-7.
13. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России. Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы: Сб. тр. К 80-летию академика Е.И. Чазова. — М.: Медиа Медика, 2009. — 364 с.
14. Орлова Н.В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2008. — 48 с.
15. Шаврин А.П., Ховаева Я.Б., Черешнев В.А., Головской Б.В. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 3. — С. 13-15.
16. Шевченко О.П., Мишнев О.Д., Шевченко А.О. Ишемическая болезнь сердца. — М.: Издательство Реафарм, 2005. — 416 с.
17. Davenport P., Tipping P.G. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // Am. J. Pathol. — 2003. — N 163. — P. 1117-1125.
18. Ge C., Ren F., Lu S. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patient with acute coronary syndrome // Clin. Cardiol. — 2009. — N 32. — P. 644-648.
19. Hauer A.D., Uytendhoe C., de Vos P., et al. Blockade of Interleukin-12 function by protein vaccination attenuates atherosclerosis // Circulation. — 2005. — N 112. — P. 1054-1062.

20. Huber S.A., Sakkinen P., David C., Newell M.K. T-helper-cell phenotype regulates atherosclerosis in mice under conditions of mild hypercholesterolemia // *Circulation*. — 2001. — N 103. — P. 2610-2616.
21. Lee T.S., Yen H.C., Pan C.C., Chau L.Y. The role of interleukin 12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice // *ArteriosclerThromb Vasc Biol*. — 1999. — N 19. — P. 734-742.
22. Lev E.I., Kornowski R., Vaknin-Assa H., Porter A., Teplitsky I., Ben-Dor I., Brosh D., Fuchs S., Battler A., Assali A. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol*. — 2008. — N 102. — P. 6-11.
23. Libby P., Ridker M.P., Hansson K.G. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2009. — N 23. — P. 2129-2138.
24. Rene R.S., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // *Clinical Chemistry*. — 2008. — N 54. — P. 24-38.
25. Shah P.K., Chyu K.Y., Fredrikson G.U., Nilsson J. Immunomodulation of atherosclerosis with a vaccine // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med*. — 2005. — N 2. — P. 639-646.
26. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways // *Physiol. Rev*. — 2006. — N 86. — P. 515-581.
27. Tzoulaki I., Murray G.D., Lee A.J., Rumley A., Lowe G., Fowkes G.R. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: The Edinburgh artery study // *Circulation*. — 2007. — N 115. — P. 2119-2127.
- поступила в редакцию 21.09.2010*  
*отправлена на доработку 25.09.2010*  
*принята к печати 03.11.2010*