

УДК: 616-092  
doi:

## Патогенетическое значение провоспалительных цитокинов, неспецифических протеиназ и их ингибиторов для риска развития осложнений острого инфаркта миокарда

Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Гордиенко А.И., Ушаков А.В.,  
Фомочкина И.И., Кожанова Т.А., Алиев Л.Л.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», 295006, РФ, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

**Цель** исследования состояла в изучении взаимосвязи между тяжестью течения заболевания и реакцией систем провоспалительных цитокинов, неспецифических протеиназ и их ингибиторов у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) при краткосрочном наблюдении. **Методы.** Обследовано 82 пациента, из них 27 пациентов с неосложненным ИМ без зубца Q, 30 пациентов с Q-ИМ, осложненным острой левожелудочковой недостаточностью (ОЛЖН) I–II класса по Киллипу, 17 пациентов с Q-ИМ и ОЛЖН III–IV класса, 8 пациентов с летальным исходом вследствие развития рефрактерного кардиогенного шока (КШ). Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц. На 1-е, 3-и и 14-е сутки от начала развития ИМ определяли содержание в крови интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), показатели неспецифических протеиназ и их ингибиторов. **Результаты.** В первые сутки ИМ уровни всех цитокинов значительно превышали показатели контрольной группы. Концентрация ИЛ-6 в крови у пациентов с ИМ, осложненным ОЛЖН, была достоверно выше, чем в группе ИМ без зубца Q ( $27,5 \pm 1,8$  пг/мл и  $16,0 \pm 1,3$  пг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ). Аналогичная ситуация была выявлена и для ФНО- $\alpha$  ( $24,7 \pm 2,9$  и  $19,6 \pm 1,4$  пг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ), в то время как уровни ИЛ-1 $\beta$  существенно не различались между группами. Активация протеолитических ферментов развивалась параллельно с увеличением уровня их ингибиторов при неосложненных формах ИМ, а у пациентов, умерших вследствие КШ, активация протеиназ отмечалась на фоне уменьшения уровня их ингибиторов. В группе с КШ также отмечены наиболее высокие показатели ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . **Заключение.** Увеличение уровней ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в крови в первые сутки ИМ и нарастание активности неспецифических протеиназ в динамике его развития сопровождаются развитием ОЛЖН с высокой вероятностью летального исхода, что может быть использовано в качестве дополнительного предиктора для оценки степени риска при ИМ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, кардиогенный шок, протеиназы и их ингибиторы, провоспалительные цитокины.

**Для цитирования:** Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Гордиенко А.И., Ушаков А.В., Фомочкина И.И., Кожанова Т.А., Алиев Л.Л. Патогенетическое значение провоспалительных цитокинов, неспецифических протеиназ и их ингибиторов для риска развития осложнений острого инфаркта миокарда. Патогенез. 2017; 15(2): 70–76.

**Для корреспонденции:** Солдатова Ольга Валериевна, e-mail: olgasolda@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.02.2017

## Pathogenetic significance of proinflammatory cytokines, nonspecific proteinases and their inhibitors for the risk of complications of acute myocardial infarction

Soldatova O.V., Kubyshkin A.V., Gordienko A.I., Ushakov A.V.,  
Fomochkina I.I., Kozhanova T.A., Aliev L.L.

S.I. Georgievsky Medical Academy after «V.I. Vernadsky Crimean Federal University», the Republic of Crimea, Simferopol, Russia

**Purpose** of this investigation was to evaluate the interrelationships of proinflammatory cytokines and nonspecific proteinases serum levels with the development of myocardial infarction (MI) complications. **Methods.** Eighty two patients with MI were studied. Prospective short-term study included patients with uncomplicated non-Q wave MI ( $n = 27$ ), patients with Q-MI complicated by acute left ventricular insufficiency I–II Killip ( $n = 30$ ), patients with Q-MI complicated by acute left ventricular insufficiency III–IV Killip ( $n = 17$ ), 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, also was determine the elastase-like (ELA) and trypsin-like (TLA) activities and level of proteinase inhibitors (antitrypsin activity and acid-stable inhibitors). Blood

samples had been drawn on admission to the hospital within 24 hours from the onset of symptoms, at 3d and 14th days of MI. **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 acute left ventricular insufficiency than in group with uncomplicated MI (27.6 vs 16.0 pg/mL;  $p < 0.001$ ). The same was revealed in concentration of TNF- $\alpha$  (24.7 vs 19.6 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- $\alpha$ , ELA and TLA and lower level of proteinase inhibitors than patients with uncomplicated MI. Activation of proteolytic enzyme activity developed together with changes level of proteinase inhibitors. In some cases level of elastase activity increases in 2–3 times. **Conclusion:** Increased levels of IL-6 and TNF- $\alpha$ , as well as nonspecific proteinases serum levels within 24 hours from the onset of MI are associated with the development of ALVF and poor prognosis and indicate participation of proteinase-inhibitory system in pathogenesis of MI. The data support the role of excessive cytokine-mediated inflammation in worsening of MI course and outcome.

**Key words:** myocardial infarction, cardiogenic shock, proteinase and their inhibitors, proinflammatory cytokines.

**For citation:** Soldatova O.V., Kubyshkin A.V., Gordienko A.I., Ushakov A.V., Fomochkina I.I., Kozhanova T.A., Aliev L.L. Pathogenetic value of proinflammatory cytokines, nonspecific proteinases and their inhibitors changes for the risk of acute myocardial infarction complications development. *Pathogenesis*. 2017; 15(2): 70–76 (In Russian).

**For correspondence:** Soldatova O.V., assistant, e-mail: olgasolda@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 17.02.2017

## Введение

Известно, что неблагоприятное течение острого инфаркта миокарда (ИМ) потенцируется выраженной иммунновоспалительной реакцией, а также активацией процессов протеолиза [1, 2]. В настоящее время базисные процессы атеротромбоза и воспаления, развивающихся вслед за развитием некроза миокарда, в значительной степени изучены [3]. Считается, что баланс про- и противовоспалительных факторов, равно как и соотношение протеиназ и ингибиторов, определяет скорость ремоделирования миокарда и, как следствие, течение постинфарктного периода [4,5]. Многочисленные исследования последних лет показали взаимосвязь гиперцитокинемии при развитии ИМ и риска развития осложнений, в частности, синдрома системной воспалительной реакции (СВР) и кардиогенного шока (КШ) [6, 7]. Одновременно дисбаланс системы протеолиза, стимулируемый цитокинами, может являться одним из патогенетических звеньев развития СВР, однако этот вопрос остается практически неизученным.

В свете имеющихся данных особенно актуальной видится необходимость дальнейшего анализа патогенетических механизмов, разработки методов прогнозирования и тактики лечения осложнений ИМ, а также поиска новых критериев оценки состояния больных [1, 2, 4, 7].

Целью данного исследования является сравнительное динамическое изучение изменений сывороточных концентраций неспецифических протеиназ, их ингибиторов и провоспалительных цитокинов у больных ИМ в процессе лечения в зависимости от тяжести заболевания, наличия и выраженности острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН).

## Материалы и методы

По своему дизайну исследование являлось открытым, когортным, проспективным. В исследование было включено 82 пациента обоих полов с верифицированным ИМ в сроки до 24 часов от момента развития заболевания, поступивших в блок кардиореанимации инфарктного от-

деления городской клинической больницы №6 и отделения интенсивной терапии и реанимации центральной районной клинической больницы г.Симферополя. Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца, Всемирной федерации сердца (ESC/ACCF American College of Cardiology Foundation/АНА/WHF) [8, 9] и рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007 г. на основании клинических, электрокардиологических и лабораторных данных [10]. В исследование не включались пациенты с сопутствующими острыми инфекционными, воспалительными, аутоиммунными, 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 ( $n = 55$ ; 67,1%), средний возраст составил  $67,9 \pm 2,3$  года (от 44 до 87 лет). Период наблюдения составил  $14 \pm 4$  сут.

Исследования были проведены в соответствии с этическими нормами, с письменного информированного согласия пациентов. Всем пациентам проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. ОЛЖН верифицировалась по клиническим, рентгенологическим и эхокардиографическим данным. Для оценки тяжести ОЛЖН использовалась классификация Killip [11, 12]. Формирование СВР оценивали на основании клинических критериев, принятых североамериканской согласительной конференцией (R.Vone et al., 1992). Для всех пациентов рассчитан прогностический индекс согласно шкале стратификации риска GUSTO [13] при поступлении в стационар. Данная шкала предлагает использовать для оценки 30-дневного прогноза при остром коронарном синдроме (ОКС) наряду с возрастом и определенными данными сердечно-сосудистого анамнеза (наличие перенесенного инсульта или инфаркта миокарда, сердечной недостаточности)

дополнительные клинико-лабораторные факторы — такие, как тахикардия, повышение показателей кардиальных биомаркеров, С-реактивного белка, креатинина, а также факт наличия анемии.

Пациенты с ИМ были разделены на 4 группы в зависимости от варианта клинического течения заболевания. 1-ю группу ( $n = 27$ ) составили пациенты (18 мужчин и 9 женщин) с инфарктом миокарда без зубца Q и без осложнений (средний возраст  $62,7 \pm 1,7$  года); во 2-ю группу ( $n = 30$ ) вошли пациенты (25 мужчин и 5 женщин) с наличием Q-ИМ, осложненного ОЛЖН I—II класса по Киллипу (средний возраст  $63,1 \pm 1,7$  года); в 3-ю группу ( $n = 17$ ) включены пациенты (11 мужчин и 6 женщин) с Q-ИМ и ОЛЖН III—IV класса по Киллипу (средний возраст  $68,7 \pm 2,4$  года); 4-ю группу ( $n = 8$ ) составили пациенты (4 женщины и 4 мужчины), умершие в срок 48—60 часов от начала развития ИМ вследствие развития рефрактерного КШ (средний возраст  $74,5 \pm 3,5$  года). Лечение и наблюдение пациентов всех групп осуществлялось согласно действующим рекомендациям ВНОК по ведению больных с ИМ [10]. Базисное медикаментозное лечение включало в себя антитромбоцитарную, гиполипидемическую терапию, ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина (ИАПФ/БРА), кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты. В контрольную группу включено 12 практически здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии, по возрастному-половому составу соответствовавших группам больных ИМ.

Количественное содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов, неспецифических протеиназ и их ингибиторов оценивалось при поступлении больных в стационар и верификации диагноза ИМ (время забора крови составляло не более 24 часов от начала заболевания), а также на 3 и 14 сутки развития заболевания.

Определение уровня провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови проводилось 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.

Показатели протеиназ-ингибиторной системы изучали с использованием энзиматических методов [14]. Эластазоподобную активность (ЭПА) определяли по скорости ферментативного гидролиза синтетического субстрата N-т-бок-L-аланил-p-нитрофенилового эфира (BANPE); трипсиноподобную активность (ТПА) — по скорости отщепления бензоил-аргинина от N- $\alpha$ -бензоил-L-аргинин-этилового эфира (BAEE); антитриптическую активность (АТА) и кислотостабильные ингибиторы (КСИ) — по торможению биологическим материалом ферментативного гидролиза трипсином этилового эфира N- $\alpha$ -бензоил-L-аргинина (BAEE).

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

ности различий изучаемых показателей в динамике исследования использовался U-критерий Wilcoxon—Mann—Whitney для связанных выборок. Наличие и силу связи между изучаемыми показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты и корреляции считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [15]. При проведении кластерного анализа применяли агломеративно-иерархический алгоритм Варда (Ward's method) и метрику City-block (Manhattan) в качестве матрицы расстояний, а также итерационный метод k-средних Мак-Кина [15]. Данный подход позволил проверить обоснованность формирования исследуемых групп пациентов и различия между ними на основании объективного статистического метода группировки многомерных объектов.

## Результаты

В результате проведенного исследования было установлено, что уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных существенно зависел от варианта клинического течения заболевания (рис.1). Значительный рост концентраций ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  при развитии ИМ был отмечен в 1 сутки заболевания во всех обследованных группах. Но если уровень ИЛ-1 $\beta$  при всех вариантах ИМ оставался примерно на одном уровне, то уровни ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  были значительно выше в группах с более тяжелым классом ОЛЖН, достигая максимальных значений в 4-й группе пациентов. В данной группе пациентов в 1-е сутки развития ИМ сывороточные концентрации ИЛ-6 достоверно ( $p < 0,001$ ) отличались как от контроля, так и от всех групп выживших пациентов.

В динамике исследования отмечалось постепенное уменьшение уровня провоспалительных цитокинов от 1-х до 14-х суток ИМ в первых трех группах. В первой, наиболее легкой группе пациентов, на 14-е сутки развития инфаркта миокарда содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  приближалось к показателям контрольной группы. У пациентов с ИМ, осложненным ОЛЖН III-IV класса по Killip, к концу 2-й недели от развития ИМ также отмечалось постепенное уменьшение концентраций исследуемых цитокинов, однако менее значительное: их уровни все еще превышали показатели контрольной группы почти в 2 раза. Гиперцитокинемия коррелировала с показателем индекса шкалы GUSTO, причем наиболее сильная прямая корреляционная зависимость отмечена для ИЛ-6 ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ). В то же время для ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  корреляция с индексом шкалы GUSTO была менее выраженной (соответственно  $r = 0,40$  и  $r = 0,26$ ;  $p < 0,001$ ).

В наиболее тяжелой 4-й группе пациентов на 3-й день заболевания наблюдался дальнейший рост изучаемых показателей: так концентрация ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови к 3-м суткам заболевания более чем в 2 раза превышала показатели группы контроля, а уровни ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  превзошли их более чем в 3 раза. В результате уровень всех исследуемых цитокинов достиг максимальных значений и достоверно отличался не только от показателей контрольной группы, но и от уровней цитокинов во всех трех более легких группах пациентов. Летальный исход заболевания вследствие развития рефрактерного КШ на фоне признаков развития СВР не позволил отследить дальнейшую динамику изменений.

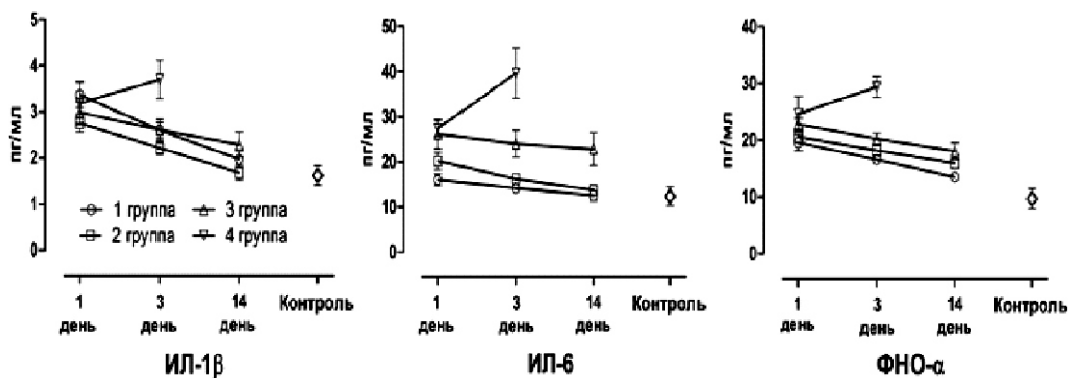


Рис. 1. Динамика уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови в процессе лечения больных ИМ в зависимости от варианта его течения. По оси ординат уровень – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в пг/мл.

Исследование показателей неспецифических протеиназ и их ингибиторов показало, что при развитии ИМ происходило достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение активности неспецифических протеиназ в первые сутки развития ИМ во всех представленных группах по сравнению с контрольной (рис. 2). Степень активации протеиназ также зависела от степени выраженности ОЛЖН. Так, ЭПА и ТПА достоверно превышали показатели контрольной группы уже при ИМ без Q и слабо коррелировали с возрастом риска госпитальной летальности, оцениваемой по индексу шкалы GUSTO ( $r = 0,30$  и  $r = 0,32$  соответственно,  $p < 0,001$ ). При более выраженной ОЛЖН происходила еще большая активация протеиназ, величины которых достигали максимальных значений в 4 группе пациентов, с летальным исходом. В этой группе показатели протеолитической активности в первые сутки были более чем в 1,5 раза выше контроля, и уровень эластазоподобных ферментов достоверно превышал не только контроль, но и группу с неосложненным течением ИМ ( $p < 0,01$ ). На 3-й день развития ИМ концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  коррелировали с ЭПА (соответственно  $r = 0,32$ ;  $0,37$  и  $0,26$ ;  $p < 0,05$ ), а ТПА коррелировала с концентрацией ИЛ-6 ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о тесной взаимосвязи между гиперцитокинемией и активацией неспецифических протеиназ сыворотки крови.

Постепенное уменьшение активности неспецифических протеиназ к 14-м суткам наблюдения отмечалось во всех группах, кроме 4-й. В последней группе на 3-й день заболевания наблюдался выраженный рост протеолитической активности, достигший максимальных значений среди всех групп сравнения. В этой же группе больных на 3-й день ИМ была отмечена наиболее сильная корреляционная зависимость ЭПА от уровня ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,88$ ;  $p < 0,05$ ).

На фоне активации протеиназ отмечена разнонаправленная реакция ингибиторов протеиназ (рис. 3). Антитриптическая активность, преимущественно отражающая активность  $\alpha$ -1 ингибитора протеиназ, достоверно ( $p < 0,001$ ) превышала показатели контроля в первых трех группах. В 4-й группе реакция указанных ингибиторов имела обратную тенденцию, и к 3 дню наблюдения отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) ее уменьшение. Изучение уровня кислотостабильных ингибиторов не выявило существенного их повышения, но в 4-й группе отмечался их наиболее низкий уровень, то есть величина этого показателя уменьшалась, по сравнению с контрольной группой, на 28%. Причем такая динамика была достоверной не только по сравнению с группой контроля, но и с группой ИМ без зубца Q.

Важно отметить обратную корреляционную зависимость ( $p < 0,05$ ) между уровнями ингибиторов протеиназ, а именно АТА и КСИ, с риском госпитальной летальности, оцениваемой по индексу шкалы GUSTO ( $r = -0,23$  и  $r = -0,46$  соответственно), а также между уровнем КСИ и концентрациями ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$

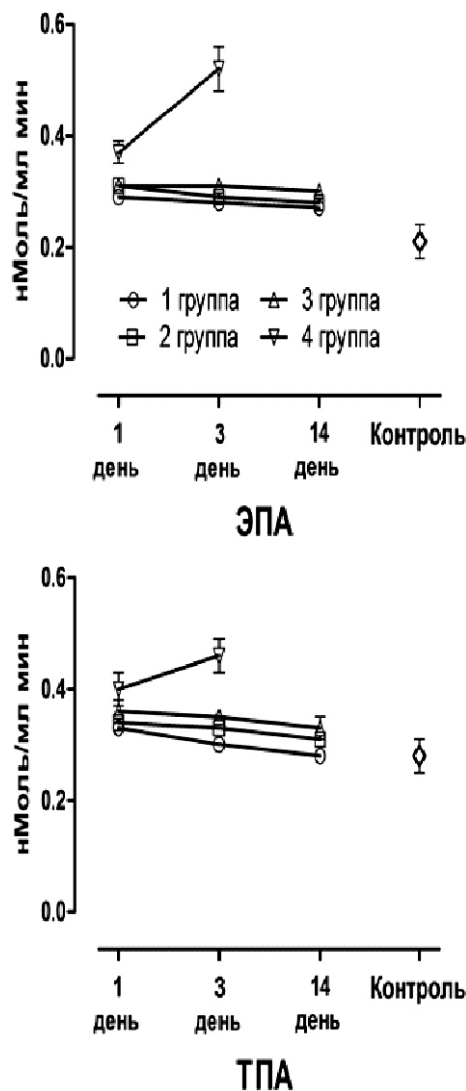


Рис. 2. Динамика эластазоподобной (ЭПА) и трипсиноподобной (ТПА) активности в процессе лечения больных ИМ в зависимости от варианта его течения. По оси ординат – активность протеиназ в нМоль/мл/мин.

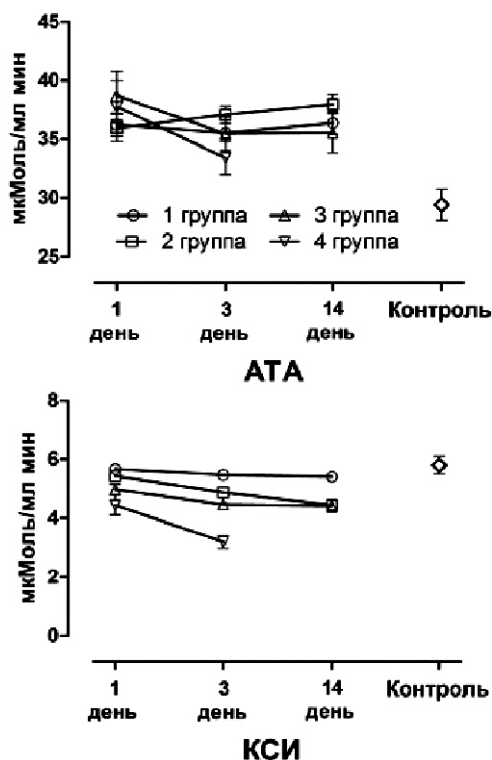


Рис. 3. Динамика антириптической активности (АТА) и кислотостабильных ингибиторов (КСИ) в процессе лечения больных ИМ в зависимости от варианта его течения. По оси ординат — активность АТА и КСИ в мкМоль/мл/мин.

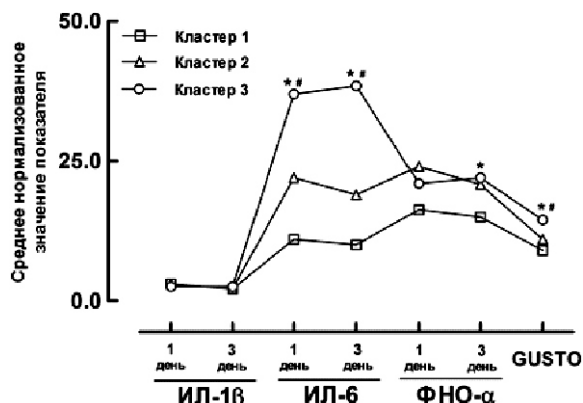


Рис. 4. Динамика сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов в крови и средние значения индекса шкалы GUSTO у больных ИМ, отнесенных к разным кластерам. Примечание: \* — достоверные различия показателей по сравнению с кластером 1; # — достоверные различия показателей по сравнению с кластером 2.

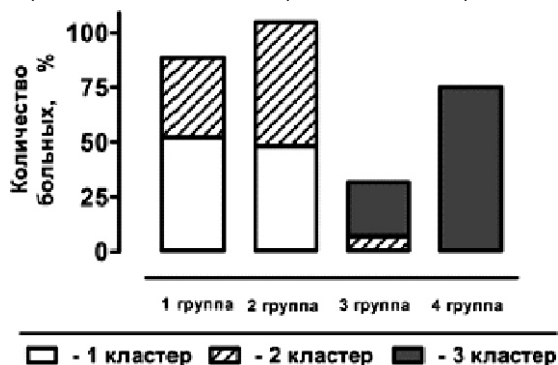


Рис. 5. Распределение обследованных больных по выделенным кластерам в процентах к их общему количеству в каждой группе в зависимости от варианта течения ИМ.

( $r = -0,32$  и  $r = -0,28$  соответственно). Выявлена также прямая корреляция между уровнем АТА и КСИ, которые реагировали однонаправлено в группе умерших пациентов в 1 и 3 сутки развития ИМ ( $r = 0,55$  и  $r = 0,39$  соответственно). В этой группе больных на 3-й день ИМ была отмечена наиболее сильная прямая корреляционная зависимость между уровнем КСИ и концентрацией ИЛ-6 ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ).

Проведенный кластерный анализ показал четкую зависимость распределения больных ИМ в зависимости от тяжести состояния, благодаря чему все обследованные больные были разделены на три кластера (рис. 4). Сформированные кластеры характеризуются достоверными различиями по средним значениям индекса шкалы GUSTO, прогнозирующего риск госпитальной летальности, и динамике сывороточных концентраций цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ .

При этом распределение пациентов с ИМ по кластерам в значительной степени совпадало с группами, сформированными при планировании исследования в зависимости от клинического варианта течения заболевания (рис. 5).

В кластер 1 ( $n = 28$ ), отличающийся наиболее низким риском развития госпитальной летальности, оцениваемым по шкале GUSTO (средним значением индекса риска  $9,39 \pm 0,46$ ), вошли преимущественно больные из 1 группы, а также пациенты из 2 и 3 групп (соответственно 51,9%, 36,7% и 17,6%). Кластер 2 ( $n = 40$ ), достоверно отличающийся от кластера 1 более высоким риском (средним значением индекса риска по шкале GUSTO ( $11,35\% \pm 0,49$ ,  $p < 0,05$ ), составили больные из 1, 2, 3 и 4 групп (соответственно 48,1%, 56,7%, 47,1% и 25,0%). В третий кластер ( $n = 14$ ), имеющий наибольший риск госпитальной летальности (среднее значение индекса риска по шкале GUSTO ( $14,71\% \pm 0,93$ ), вошла основная часть (75,0%) больных, умерших от рефрактерного кардиогенного шока (4 группа), а также некоторое количество пациентов из 2 и 3 групп (соответственно 6,6% и 35,3%). При этом сывороточная концентрация ИЛ-6 у больных ИМ из этого кластера достоверно превышала данный показатель у пациентов 1-го и 2-го кластера.

Установлено, что в 1 и 3 день от начала заболевания уровень ИЛ-6 сыворотки пациентов, составивших 3-й кластер, был соответственно в среднем в 3,3 и 3,8 раза выше, чем у больных ИМ из 1 кластера ( $p < 0,001$ ), и соответственно в среднем в 1,7 и 2,0 раза выше, чем у больных ИМ из 2 кластера ( $p < 0,001$ ). По сравнению с контрольной группой у больных ИМ из 3 кластера уровни ИЛ-6 на 1 и 3 дни от начала заболевания были повышены в среднем соответственно в 3,0 и 3,1 раза ( $p < 0,001$ ). Что же касается ФНО- $\alpha$ , то у пациентов из 3 кластера на 3 день от начала болезни отмечено достоверное увеличение содержания этого провоспалительного маркера в сыворотке крови по сравнению с пациентами из 1-го кластера (в среднем в 1,5 раза,  $p < 0,001$ ), тогда как по сравнению с пациентами из 2-го кластера достоверные различия отсутствовали. Обращает на себя внимание прогрессивное нарастание уровня всех исследуемых цитокинов с 1-го по 3-й день у пациентов 3-го кластера, в то время как у пациентов остальных класте-

ров выявлена тенденция к уменьшению уровня маркеров воспаления в тот же период.

### Обсуждение

Проведенное исследование показало, что степень тяжести ОЛЖН коррелирует с выраженностью активации провоспалительных цитокинов и компонентов протеиназ-ингибиторной системы. Известны результаты исследований, показывающих, что максимальное нарастание сывороточных концентраций ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 является предиктором летального исхода ИМ [16–18]. В нашей работе также установлено, что повышение уровня ФНО- $\alpha$  у больных с ИМ достоверно коррелирует с возникновением осложнений или наличием выраженной ОЛЖН (III–IV классов по Киллипу) [3, 6, 17, 19].

В то же время выявлено, что существенную роль в патогенезе инфаркта миокарда и его осложнений могут играть компоненты системы неспецифических протеиназ и их ингибиторов. Учитывая тесную взаимосвязь неспецифического протеолиза с системой гемостаза, можно предположить активное влияние выявленных изменений активности неспецифических протеиназ на компоненты системы свертывания и фибринолиза в остром и подостром периодах ИМ [20]. Нами установлено, что прогрессивный рост эластазоподобной активности также является информативным маркером тяжести течения ИМ, а ее рост на фоне уменьшения антириптической активности и уровня кислотостабильных ингибиторов свидетельствует о разбалансированности системы и увеличении риска системных осложнений [21]. Представленные факты указывают, что у больных осложненными формами ИМ соотношение между уровнем протеиназ и ингибиторов протеолиза нарушается, причем у больных с тяжелыми осложнениями ИМ отчетливо прослеживается рассогласование в протеиназ-ингибиторной системе, отражающее формирование относительного дефицита ингибиторов протеолиза, развивающегося параллельно и по схожим механизмам с коагулопатией потребления.

Из полученных результатов следует, что в группах больных с более тяжелыми проявлениями ОЛЖН происходит более интенсивный рост уровней провоспалительных цитокинов в крови и значительная разбалансированность протеолитических процессов. Увеличение содержания цитокинов и протеиназ может быть ключевым фактором формирования синдрома системной воспалительной реакции и развития осложнений ИМ.

Активация данных факторов воспаления может зависеть как от степени повреждения миокарда, так и от развития системных осложнений. Ряд авторов склоняется в пользу превалирования повреждения миокарда при формировании системной воспалительной реакции и последующих системных осложнений [22, 23]. Применение различных подходов к оценке роли изучаемых факторов, в том числе и с использованием многомерного статистического анализа, показало, что пусковым механизмом развития ССВР у больных ИМ может быть формирование системных изменений вследствие формирования недостаточности кровообращения. В частности, существенное повышение концентрации провоспалительных цитокинов у больных ИМ по мере нарастания проявлений ОЛЖН может свидетельствовать о важной роли нарушений периферического кровообращения для активации системного воспалительного ответа. На основании полученных результатов, можно предположить, что степень наруше-

ния периферического кровообращения в большей степени может способствовать формированию системных осложнений по сравнению со степенью повреждения миокарда.

### Заключение

В проведенной работе показано, что развитие ИМ сопровождается увеличением уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови, а также ростом протеолитической активности и антипротеиназного потенциала, степень активации которых зависит от степени повреждения миокарда и характера осложнений. При этом увеличение степени ОЛЖН сопровождается более интенсивной активацией цитокинов и протеиназ. Одновременно динамика уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в остром и подостром периодах ИМ характеризуется прогрессивным уменьшением их уровня к 3 и 14 дням заболевания. В группе пациентов с развившимся КШ и летальным исходом, в отличие от групп выживших больных, зарегистрирован прогрессивный рост уровней указанных цитокинов. Установленные данные, свидетельствующие о взаимосвязи тяжести течения ИМ с высоким уровнем активности неспецифических протеиназ в сыворотке крови на фоне угнетения ингибиторного потенциала, коррелируют с риском летального исхода и могут использоваться в качестве дополнительного критерия стратификации неблагоприятного течения заболевания.

### Список литературы

1. Чукаева И.И., Богова О.Т., Корочкин И.М., Алешкин В.А., Литвинова С.Н. Инфаркт миокарда и воспаление. *Медицина Неотложных Состояний*. 2007; 4(11): 19–23.
2. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2173–95.
3. Libby P., Ridker M.P., Hansson K.G. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 21–9.
4. 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.
5. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. *Протеолиз в норме и при патологии*. Киев: Здоровья; 1988.
6. Aymong E.D., Ramanathan K., Buller C.E. Pathophysiology of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Med Clin North Am.* 2007; 91(4): 701–12.
7. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012; 14(1–2): 9–20.
8. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., Blomstrom-Lundqvist C., Crea F., Falk V., Filippatos G., Fox K., Huber K., Kastrati A., Rosengren A., Steg P.G., Tubaro M., Verheugt F., Weidinger F., Weis M. 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: 2909–45.
9. 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. *Circulation*. 2008; 117: 296–329.
10. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: Российские рекомендации разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. *Всерос. науч. общество кардиологов. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2007; 6(8): 1–66.
11. 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.

12. Khot U.N., Jia G., Moliterno D.J., Lincoff A.M., Khot M.B., Harrington R.A., Topol E.J. 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.
13. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W., Brieger D., Steg P.G., Dabbous O., Avezum A. 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: 1177-89.
14. Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа при моделировании воспалительного процесса в легких. *Укр. биохим. журн.* 2008; 80(1): 89-95.
15. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: МедиаСфера; 2002. 312 с.
16. 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.
17. Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  при ишемической болезни. *Кардиология*. 2003; 8: 68-71.
18. 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.
19. Feldman A.M. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 537-44.
20. Passoni F., Morelli B., Seveso G., Lazzati L., Beria G., Del R.G. 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.
21. Константинова Е.В., Константинова Н.А. Клеточные и молекулярные механизмы воспаления в патогенезе инфаркта миокарда. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2010; (1): 60-4.
22. Ehrin J.A., David A.M., Morrow M.D. Inflammatory biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part I. *Circulation*. 2006; 113: 763.
23. Rodondi N., Marques-Vidal P., Butler J., Sutton-Tyrrell K., Cornuz J., Satterfield S., Harris T., Bauer D.C., Ferrucci L., Vittinghoff E., Newman A.B. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am J Epidemiol*. 2010; 171(5): 540-9.
7. Cheresnev V.A., Gusev E.Yu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Meditsinskaya immunologiya*. 2012; 14(1-2): 9-20. (in Russian)
8. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., Blomstrom-Lundqvist C., Crea F., Falk V., Filippatos G., Fox K., Huber K., Kastrati A., Rosengren A., Steg P.G., Tubaro M., Verheugt F., Weidinger F., Weis M. 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.
9. 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. *Circulation*. 2008; 117: 296-329.
10. Diagnostic and Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: Russian guidelines report of the Russian scientific cardiologic society. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2007; 6(8): 1-66. (in Russian)
11. 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.
12. Khot U.N., Jia G., Moliterno D.J., Lincoff A.M., Khot M.B., Harrington R.A., Topol E.J. 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.
13. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W., Brieger D., Steg P.G., Dabbous O., Avezum A. 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: 1177-89.
14. Kubyshekin A.V., Fomochkina I.I. Elastolytic activity of bronchoalveolar lavage fluid in acute lung inflammatory injury. *Ukr Biokhim Zh.* 2008; 80(1): 89-95. (in Russian)
15. Rebrova O.Yu. *Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA*. М.: Media Sfera; 2002. 312 p. (in Russian)
16. Organov R.G., Zakirova N.E., Zakirova A.N., Salakhova G.M., Plotnikova M.P. Immuno-inflammatory responses in acute coronary syndrome. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 5: 15-19. (in Russian)
17. Pavlikova E.P., Merai I.A. Clinical value of interleukin-6 and tumor necrosis factor in ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2003; 8: 68-71. (in Russian)
18. 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.
19. Feldman A.M. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 537-44.
20. Passoni F., Morelli B., Seveso G., Lazzati L., Beria G., Del R.G. 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.
21. Konstantinova E.V., Konstantinova N.A. Cellular and molecular mechanisms of inflammation in pathogenesis of myocardial infarction. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2010; (1): 60-4. (in Russian)
22. Ehrin J.A., David A.M., Morrow M.D. et al. Inflammatory biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part I. *Circulation*. 2006; 113: 763.
23. Rodondi N., Marques-Vidal P., Butler J., Sutton-Tyrrell K., Cornuz J., Satterfield S., Harris T., Bauer D.C., Ferrucci L., Vittinghoff E., Newman A.B. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am J Epidemiol*. 2010; 171(5): 540-9.

## References

1. Chukaeva I.I., Bogova O.T., Korochkin I.M., Aleshkin V.A., Litvinova S.N. Myocardial infarction and inflammation. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2007; 4(11): 19-23. (in Russian)
2. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 50: 2173-95.
3. Libby P, Ridker MP, Hansson KG. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 21-9.
4. Kachkovskii M.A., Rogozina E.J., Chekuldaeva L.E., Suvorov A.E. Assessing the impact intensity of systemic inflammatory response to the size of myocardial necrosis according to morphometric study. *Morfologicheskiye Vedomosti*. 2013; (3): 53-6. (in Russian)
5. Veremeenko K.N., Goloborodko O.P., Kizim A.I. *Proteolysis: norm and pathology*. Kiev: Health, 1988. (in Russian)
6. Aymong E.D., Ramanathan K., Buller C.E. Pathophysiology of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Med Clin North Am*. 2007; 91(4): 701-12.

## Сведения об авторах:

Солдатова Ольга Валериевна (Soldatova O.V.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренней медицины  
 Кубышкин Анатолий Владимирович (Kubyshekin A.V.) — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии, e-mail: anatoly\_diltek@mail.ru  
 Гордиенко Андрей Иванович (Gordienko A.I.) — канд. мед. наук, старш. научн. сотр. ЦНИЛ  
 Ушаков Алексей Витальевич (Ushakov A.V.) — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой  
 Фомочкина Ирина Ивановна (Fomochkina I.I.) — доктор мед. наук, профессор  
 Кожанова Татьяна Александровна — канд. мед. наук, доцент  
 Алиев Леонид Леонидович (Aliiev L.L.) — канд. мед. наук, доцент, e-mail: all.spitfire@mail.ru