

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

Крымская медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь

ИЗМЕНЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТЕИНАЗ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Ключевые слова: инфаркт миокарда, неспецифические протеиназы, ингибиторы неспецифических протеиназ, провоспалительные цитокины.

Ссылка для цитирования: Солдатова О. В., Кубышкин А. В., Гордиенко А. И., Фомочкина И. И.

Изменения неспецифических протеиназ и провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда различной степени тяжести. Кардиология. 2018;58(3):5–12.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить изменения сывороточных концентраций неспецифических протеиназ, их ингибиторов и провоспалительных цитокинов у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) в зависимости от варианта его течения при краткосрочном наблюдении. **Материалы и методы.** В исследование включены 82 пациента с ОИМ, из них 27 – с неQ-образующим ОИМ без осложнений, 30 – с Q-образующим ОИМ, осложненным острой левожелудочковой недостаточностью (ОЛЖН) I–II класса по классификации Killip, 17 – с Q-образующим ОИМ, осложненным ОЛЖН III–IV класса, 8 – с летальным исходом на госпитальном этапе вследствие развития рефрактерного кардиогенного шока (КШ). Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц. При поступлении, в пределах 24 ч от начала развития ОИМ определяли уровни провоспалительных цитокинов, а именно интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, а также показатели неспецифических протеиназ и их ингибиторов: эластазоподобную активность, трипсиноподобную активность, антитриптическую активность и кислотостабильные ингибиторы с использованием ферментативных методов. Всем обследованным при поступлении выполнены общеклиническое обследование, определение маркеров некроза миокарда, показателей гемостаза, липидограммы, электрокардиография и трансторакальная эхокардиография, а также рассчитан прогностический индекс по шкале стратификации риска GUSTO. **Результаты.** В 1-е сутки ОИМ уровни всех провоспалительных цитокинов значительно превышали таковые контрольной группы. При этом уровни ИЛ-6 были выше у пациентов с ОИМ, осложненным ОЛЖН, чем в группе с неосложненным течением ОИМ ($p < 0,001$). Аналогичная ситуация была выявлена и относительно уровней α -ФНО ($p < 0,001$), в то время как уровни ИЛ-1 β существенно не различались между группами больных ОИМ. Активация протеолитических ферментов развивалась одновременно с изменениями уровня их ингибиторов, причем при неосложненных формах ОИМ зарегистрирован повышенный уровень протеиназ с одновременным увеличением уровня их ингибиторов. У пациентов, умерших вследствие КШ, выявлены наиболее высокие уровни ИЛ-6, α -ФНО, эластазоподобной активности, трипсиноподобной активности и низкие уровни ингибиторов протеиназ по сравнению с пациентами с неосложненным течением ОИМ. **Выводы.** Повышение уровней ИЛ-6 и α -ФНО в 1-е сутки ОИМ ассоциируется с развитием ОЛЖН и высокой вероятностью смертельного исхода, что может быть использовано в качестве дополнительного предиктора при оценке степени риска при ОИМ. Возрастание уровней протеиназ и их ингибиторов у больных ОИМ доказывает участие протеиназоингибиторной системы в патогенезе заболевания. Наиболее выраженное рассогласование в реакции неспецифических протеиназ и их ингибиторов имело место при ОИМ, осложненном КШ. Низкий уровень ингибиторной активности следует рассматривать в качестве индикатора дисбаланса протеиназоингибиторной системы.

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

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

CHANGES OF NONSPECIFIC PROTEINASES AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE CLINICAL COURSE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION OF VARIOUS SEVERITY

Keywords: myocardial infarction; nonspecific proteinases; proteinase inhibitors; proinflammatory cytokines.

For citation: Soldatova O. V., Kubyshkin A. V., Gordienko A. I., Fomochkina I. I. Changes of Nonspecific Proteinases and Proinflammatory Cytokines in the Clinical Course of Acute Myocardial Infarction of Various Severity. Kardiologiya. 2018;58(3):5–12.

SUMMARY

Purpose: to study changes of serum levels of nonspecific proteinases, their inhibitors, and proinflammatory cytokines during short term observation of patients with acute myocardial infarction (MI). **Materials and Methods.** We included in this prospective short-term study 82 patients (27 with uncomplicated non-Q wave MI, 30 with Q-MI complicated by Killip class I–II acute left ventricular failure [ALVF], 17 with Q-MI complicated by Killip class III–IV ALVF, and 8 non-survivors due to development of cardiogenic shock) and 12 healthy controls. Serum levels of interleukin (IL) – 1 β , IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- α were measured by ELISA. Elastase-like (ELA) and trypsin-like (TLA) activities as well as characteristics of proteinase inhibitors (antitrypsin activity and acid-stable inhibitors) were also determined. Blood samples were taken at hospital admission within 24 hours after onset of symptoms. The GUSTO Score at admission was used for risk stratification. **Results.** All cytokines levels were significantly elevated in MI patients in comparison to controls. Mean concentrations of IL-6 and TNF- α at baseline were higher among patients with MI complicated by ALVF than in the group with uncomplicated MI (27.45 vs 16.04 pikogram/mL, $p < 0.001$, and 24.74 vs 19.58 pikogram/mL, $p < 0.001$, respectively). Mean concentrations of IL-1 β did not differ significantly between these two groups. Non-survivors also showed significantly higher levels of IL-6, TNF- α , ELA and TLA and lower levels of proteinase inhibitors than patients with uncomplicated MI. **Conclusions.** Elevated levels of IL-6 and TNF- α within 24 hours from the onset of MI are associated with the development of ALVF and unfavorable prognosis. Elevated levels of proteinases and their inhibitors in patients with acute MI are indicative of participation of proteinase-inhibitory system in pathogenesis of MI. Levels of proteinases are significantly elevated in non-survivors compared with patients with uncomplicated MI. On the other hand, low level of proteinase inhibitors should be considered as a marker of imbalance of proteinase-inhibitory system. The data support the role of excessive cytokine-mediated inflammation in worsening of MI course.

В настоящее время патогенез острого инфаркта миокарда (ОИМ) всё чаще рассматривается с точки зрения формирования асептического воспаления, развивающегося вслед за развитием некроза [1–3]. С другой стороны, активация провоспалительных факторов при развитии ОИМ может приводить к развитию его серьезных осложнений, крайними проявлениями которых является формирование синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и кардиогенного шока (КШ) [4–6].

Известно, что ключевым звеном ССВР является чрезмерное накопление в кровотоке клеточных и гуморальных медиаторов воспаления: цитокинов, эйкозаноидов, оксида азота, протеолитических ферментов, их ингибиторов и других [4, 7, 8]. Причем наибольшее внимание и интерес со стороны исследователей привлекает изучение патогенетического значения цитокинов [1, 2, 8–10]. Роль неспецифических протеиназ гранулоцитов и их эндогенных ингибиторов изучается не столь интенсивно, однако их участие в механизмах формирования ССВР при ОИМ заслуживает особого внимания. Во-первых, известна тесная взаимосвязь протеолитических систем гемостаза и фибринолиза, которые принимают непосредственное участие в патогенезе ОИМ [9, 10]. Во-вторых, активность протеиназ регулируется мощной системой ингибиторов, что позволяет рассматривать изменения с точки зрения расбалансированности процессов в протеиназ-ингибиторной системе в целом [12]. В свете имеющихся данных особенно острой видится необходимость более глубокого анализа патогенетических механизмов, прогнозирования и подходов к лечению осложнений ОИМ, а также поиска новых подходов к оценке состояния больных и критериев эффективности терапии [1, 4–6, 8, 10].

Цель исследования: изучить изменения сыровоточных концентраций неспецифических протеиназ, их ингибиторов и провоспалительных цитокинов у больных ОИМ в зависимости от варианта его течения при краткосрочном наблюдении.

Материалы и методы

В открытое проспективное исследование включены 82 пациента обоих полов с верифицированным ОИМ, 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 ОИМ устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца, Всемирной федерации сердца (ESC/ACCF/ANA/WHF) [13–15], рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов на основании клинических, электрокардиографических (ЭКГ) данных и биохимических маркеров некроза миокарда [16].

В исследование не включались пациенты с сопутствующими острыми инфекционными, воспалительными, аутоиммунными, аллергическими, онкологическими и хроническими заболеваниями в стадии обострения, заболеваниями крови, а также пациенты, имевшие хроническую сердечную недостаточность (ХСН) выше I функционального класса до развития ОИМ.

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

После подписания информированного согласия всем пациентам проведено клиническое обследование, включающее оценку жалоб, сбор анамнеза основного заболевания и сопутствующей патологии, стандартное физикальное обследование, стандартные лабораторные исследования, которые включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови (общий белок, креатинин, мочевины, электролиты, трансаминазы, липидограмма), коагулограмму, биохимические маркеры некроза миокарда (креатинфосфокиназа – КФК, КФК-МВ и тропонин I, определяемый экспресс-тестом с помощью тест-кассет). Учитывались данные инструментальных методов исследования: ЭКГ в динамике в 12 отведениях (наличие нарушений ритма, локализация поражения, наличие зубца Q, изменения сегмента ST), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). Острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) верифицировалась по клиническим, рентгенологическим и ЭхоКГ данным. Для оценки тяжести ОЛЖН использовалась классификация Killip [17, 18]. Формирование ССВР оценивали на основании клинических критериев, принятых североамериканской согласительной конференцией (R. Bove et al., 1992). Для всех пациентов с документированным ОИМ рассчитан прогностический индекс согласно шкале стратификации риска GUSTO [19] при поступлении в стационар. Данная шкала предлагает использовать для оценки 30-дневного прогноза при остром коронарном синдроме наряду с возрастом, определенными данными сердечно-сосудистого анамнеза (наличие перенесенного инсульта или ОИМ, ХСН) дополнительные клинические факторы, такие как тахикардия, повышение показателей кардиальных биомаркеров, С-реактивного белка, креатинина, наличие анемии.

Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии и по возрастному и половому составу соответствовавшие группам больных ОИМ.

В зависимости от варианта клинического течения ОИМ, пациенты были разделены на 4 группы. В 1-ю группу были включены 27 пациентов (18 мужчин и 9 женщин, средний возраст $62,70 \pm 1,65$ года) с документированным ОИМ без зубца Q и неосложненным течением. Во 2-ю группу вошли 30 пациентов (25 мужчин и 5 женщин, средний возраст $63,13 \pm 1,68$ года) с Q-образующим ОИМ, осложненным ОЛЖН I–II класса по классификации Killip. В 3-ю группу были включены 17 пациентов (11 мужчин и 6 женщин, средний возраст $68,65 \pm 2,37$ года) с Q-образующим ОИМ, осложненным ОЛЖН III–IV класса по классификации Killip. Неблагоприятное течение ОИМ у 8 (9,76%) пациентов (4 женщины и 4 мужчины, средний возраст $74,50 \pm 3,48$ года) закончилось летальным исходом на госпитальном этапе (в срок

48–60 ч от начала развития ОИМ) вследствие развития рефрактерного КШ, что и послужило основанием для формирования 4-й группы.

Лечение и наблюдение пациентов всех групп осуществлялось согласно действующим лечебно-диагностическим стандартам ВНОК по ведению больных с ОИМ [16].

Материалом для проведения лабораторных исследований служили образцы венозной крови, которые получали в день поступления пациента в клинику и верификации диагноза ОИМ; время взятия крови составляло не более 24 ч от начала заболевания. В сыворотке крови, полученной общепринятым способом, методом иммуноферментного анализа изучали количественное содержание провоспалительных цитокинов, а также показатели неспецифических протеиназ и их ингибиторов с использованием энзиматических методов [1, 8, 11]. Эластазоподобную активность (ЭПА) определяли по скорости ферментативного гидролиза синтетического субстрата N-т-бок-L-аланил-п-нитрофенилового эфира (BANPE), трипсиноподобную активность (ТПА) по скорости отщепления бензоил-аргинина от N-α-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (BAEE), антитриптическую активность (АТА) и кислотостабильные ингибиторы (КСИ) по торможению биологическим материалом ферментативного гидролиза трипсином этилового эфира N-α-бензоил-L-аргинина (BAEE) [20].

Определение уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО)-α в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов. Результаты регистрировали с помощью иммунологического анализатора при длине волны 450 нм.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). При оценке достоверности различий изучаемых показателей между группами использовался параметрический t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна–Уитни в зависимости от вида распределения данных. Наличие и силу связи между изучаемыми показателями оценивали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [21].

Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведенного исследования, у пациентов с ОИМ при госпитализации количество лейкоцитов в крови варьировало от $5,2 \times 10^9/\text{л}$ до $16,5 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – от 2 до 45 мм/ч, причем с возникновением осложнений достоверно нарас-

тал лейкоцитоз ($p < 0,05$) и увеличивалась СОЭ ($p < 0,01$), что свидетельствует о более выраженном системном воспалительном ответе (табл. 1). Оценка риска по шкале GUSTO при поступлении достоверно ($p < 0,001$) различалась в группах наблюдения и коррелировала с тяжестью течения ОИМ. Так, в 1-й группе с не Q-образующим ОИМ оценка составляла $8,67 \pm 0,4$ балла, прогрессивно нарастая с увеличением класса ОЛЖН и достигая максимальных значений в 4-й группе пациентов, умерших вследствие развития КШ ($16,63 \pm 1,10$ балла). Данные исследования демонстрируют возможность практического использования шкалы стратификации риска GUSTO у широкого круга больных, госпитализированных с диагнозом ОИМ.

Разделение пациентов с ОИМ на группы по тяжести течения заболевания позволило выявить некоторые закономерности в уровнях провоспалительных цитокинов и активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови пациентов.

Полученные результаты свидетельствуют о существенном повышении концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-6 и α -ФНО в сыворотке крови при развитии ОИМ. В 1-е сутки ОИМ у пациентов отмечалось достоверное повышение содержания всех провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой. Во всех исследуемых группах выявлен значительный рост уровней ИЛ-1 β и α -ФНО, которые были достоверно повышены более чем в 2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с показателями в контрольной группе. Однако если уровень ИЛ-1 β при всех вариантах ОИМ оставался примерно на одном уровне, то уровни ИЛ-6 и α -ФНО постепенно увеличивались по мере прогрессирования ОЛЖН. У пациентов 4-й группы кон-

центрации цитокинов (ИЛ-6 и α -ФНО) в сыворотке крови достигали максимальных значений и достоверно ($p < 0,001$) отличались от таковых не только контрольной, но и всех групп выживших пациентов (рис. 1). При этом концентрация ИЛ-6 и α -ФНО в равной степени коррелировала с оценками риска по шкале GUSTO ($r = 0,40$ и $0,40$ соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, выявлена прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и количеством лейкоцитов в периферической крови ($r = 0,31$; $p < 0,05$).

Исследование показателей протеиназингибиторной системы показало, что при развитии ОИМ достоверно повышалась активность неспецифических протеиназ во всех группах по сравнению с контрольной, и это повышение зависело от степени выраженности ОЛЖН (рис. 2). Так, уровни ЭПА и ТПА достоверно превы-

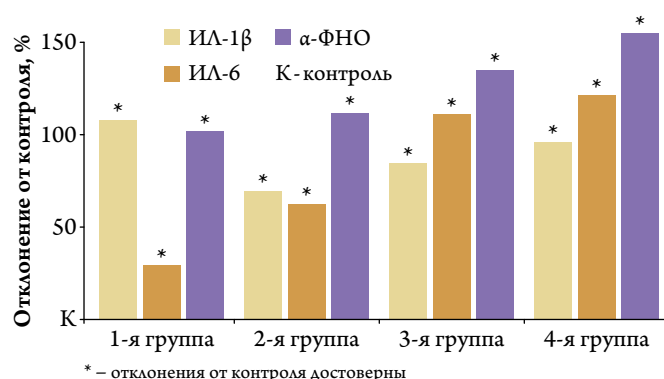


Рис. 1. Отклонения от контрольных значений концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6 и α -ФНО в сыворотке крови у пациентов в 1-е сутки развития ОИМ.

ИЛ – интерлейкин; α -ФНО – α -фактор некроза опухоли; ОИМ – острый инфаркт миокарда.

Таблица 1. Количество лейкоцитов и СОЭ в периферической крови пациентов с ОИМ, а также оценки по шкале стратификации риска GUSTO в 1-е сутки

Группа	Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	СОЭ, мм/ч	Оценка по шкале риска GUSTO, баллы
Контроль (n=12)	$8,12 \pm 0,22$	$6,25 \pm 1,02$	–
1-я (n=27)	$9,01 \pm 0,31$ $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$	$7,15 \pm 0,57$ $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,001$	$8,67 \pm 0,4$ $p_2 < 0,001$
2-я (n=30)	$9,01 \pm 0,29$ $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$	$8,73 \pm 1,13$ $p_1 < 0,01$	$10,53 \pm 0,37$ $p_2 < 0,001$
3-я (n=17)	$9,38 \pm 0,62$ $p_1 < 0,01$	$14,59 \pm 2,26$ $p_1 < 0,001$	$14,12 \pm 0,58$ $p_2 < 0,001$
4-я (n=8)	$10,76 \pm 0,69$ $p_1 < 0,01$	$10,63 \pm 2,19$ $p_1 < 0,001$	$16,63 \pm 1,10$ –

Данные представлены в виде $M \pm m$. p_1 – для различий при сравнении с контрольной группой; p_2 – для различий при сравнении с 4-й группой. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ОИМ – острый инфаркт миокарда.

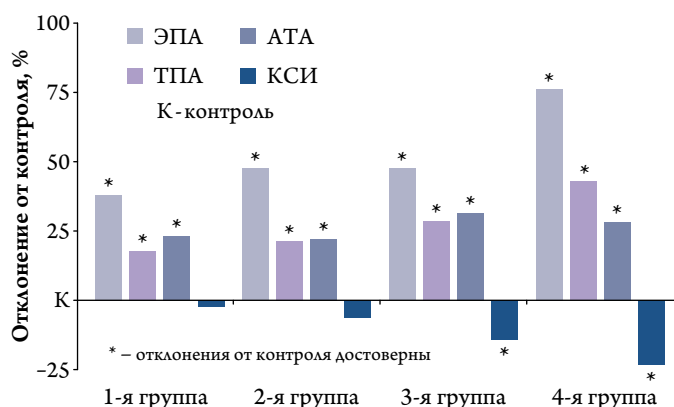


Рис. 2. Отклонения от контрольных значений активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови пациентов в 1-е сутки развития ОИМ.

ЭПА – эластазоподобная активность; ТПА – трипсиноподобная активность; АТА – антитриптическая активность; КСИ – кислотостабильные ингибиторы.



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов
с сердечной недостаточностью
и перенесших инфаркт миокарда



Снижает внезапную смертность на 1/3¹
Снижает количество госпитализаций²
Улучшает функцию миокарда³



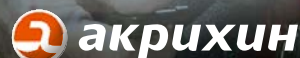
1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03



Информация для медицинских
и фармацевтических работников

шали показатели контрольной группы уже в группе неосложненного неQ-образующего ОИМ и возрастали пропорционально увеличению тяжести заболевания, оцениваемой по индексу шкалы GUSTO ($r=0,30$ и $r=0,32$ соответственно; $p<0,001$), достигая максимальных значений в 4-й группе (пациенты, умершие от КШ). В этой группе показатели протеолитической активности в 1-е сутки были более чем в 1,5 раза ($p<0,001$) выше контроля. Причем уровень эластазоподобных ферментов в 4-й группе достоверно превышал не только контроль, но и показатели во всех группах выживших пациентов: максимально на 22% ($p<0,01$) показатели ЭПА в 1-й группе с неQ-образующим ОИМ, и в равной степени на 17% ($p<0,05$) в группах 2 и 3, где течение заболевания осложнялось ОЛЖН.

В то же время уровень ингибиторов протеиназ в 1-е сутки ОИМ реагировал разнонаправленно. Уровень АТА, которая в первую очередь представлена α_1 -ингибитором протеиназ, достоверно повышался по сравнению с контролем, а уровень КСИ существенно не отличался от такового в контрольной группе. Причем, если по мере увеличения тяжести ОИМ происходил рост АТА, то в группе пациентов с летальным исходом отмечалось некоторое ее снижение. При оценке уровня активности КСИ отмечалась обратная тенденция. Острофазной реакции повышения не отмечалось. Напротив, по мере прогрессирования ОЛЖН уровни КСИ протеиназ снижались, достигая минимального в группе с летальным исходом. У пациентов данной группы уровень КСИ снизился по сравнению с контрольной группой на 30%, и снижение показателя было достоверно не только по сравнению с контролем, но и с 1-й группой. Важно отметить обратную корреляцию между уровнями ингибиторов протеиназ, а именно АТА и КСИ, с тяжестью течения ОИМ, оцениваемой по индексу шкалы GUSTO ($r=-0,23$ и $r=-0,46$ соответственно $p<0,05$). Выявлена также достоверная прямая корреляция между уровнями АТА и КСИ, которые реагировали однонаправленно в 4-й группе в 1-е сутки развития ИМ ($r=0,55$; $p<0,05$).

Полученные результаты показывают, что в группах больных с более тяжелым классом ОЛЖН, осложнившим течение ОИМ, наблюдается более интенсивный рост концентрации провоспалительных цитокинов и большая разбалансированность системы неспецифических протеиназ и их ингибиторов. Рост количества цитокинов и протеиназ может свидетельствовать об угрозе формирования ССВР, причем риск возрастает по мере увеличения тяжести течения патологии.

Наши данные согласуются с результатами других исследователей, отмечавших повышение уровня провоспалительных цитокинов в 1-е сутки заболевания [1, 4, 9]. Уровень их прогрессивно увеличивался и дости-

гал максимума в группе пациентов с летальными осложнениями, что может быть использовано в качестве индикатора неблагоприятного исхода заболевания. Гиперцитокинемия у больных ОИМ свидетельствует, по-видимому, об активации системного воспаления вследствие асептического некроза миокарда. В ряде работ было показано, что гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов оказывает отрицательное инотропное действие, способствует ремоделированию сердца, нарушению эндотелийзависимой дилатации сосудов и усилению апоптоза кардиомиоцитов [22–25]. Исследования показали, что в нестабильных атеросклеротических бляшках преобладают провоспалительные цитокины [26, 27]. Так, высокий уровень цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в плазме крови является независимым и достоверным предиктором развития ОИМ, а максимальное увеличение их концентраций связывают с летальным исходом [5, 28, 29]. Повышение уровня α -ФНО у больных ОИМ достоверно коррелирует с его осложненным течением или наличием выраженной ОЛЖН (III–IV класса по Killip) [30]. Кроме того, провоспалительные цитокины стимулируют продукцию кардиомиоцитами молекул межклеточной адгезии, к которым осуществляется адгезия нейтрофильных гранулоцитов. Активированные нейтрофильные гранулоциты усиливают экспрессию интегрина Mac-1 на своей мембране, который присоединяет растворимый фибриноген и фактор свертывания X, таким образом, давая импульс к тромбообразованию [1, 10, 26, 31].

Полученные в проведенном исследовании результаты показали, что наиболее чувствительными независимыми предикторами летального исхода за время госпитализации оказались оценка по шкале стратификации риска GUSTO ($p<0,001$) и уровень ИЛ-6 ($p<0,01$). В то же время установлено, что компоненты системы неспецифических протеиназ и их ингибиторов могут играть существенную роль в патогенезе ОИМ. Учитывая тесную взаимосвязь неспецифического протеолиза с системой свертывания крови, можно предположить активное влияние выявленных изменений на параметры свертывания и фибринолиза в остром и подостром периодах ОИМ [31]. В то же время прогрессивный рост ЭПА также является информативным маркером тяжести течения ОИМ, а ее рост на фоне снижения АТА и уровня КСИ свидетельствует о разбалансированности системы и увеличении риска развития системных осложнений [32].

Выводы

Развитие острого инфаркта миокарда сопровождается повышением сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, α -фактор некроза опухоли), степень активации которых зависит от выраженности признаков повреждения мио-

карда и характера осложнений. При этом увеличение тяжести острой левожелудочковой недостаточности сопровождается более выраженной активацией цитокинов.

Высокий уровень активности неспецифических протеиназ в сыворотке крови на фоне угнетения ингибиторного потенциала свидетельствует о выраженности повреждения миокарда и тяжести клинических проявлений, и может использоваться в качестве дополнительного критерия стратификации неблагоприятного течения острого инфаркта миокарда.

Концентрация интерлейкина-6 в сыворотке крови наряду с оценкой стратификации риска, который определяли по индексу шкалы GUSTO, являются наиболее достоверными предикторами гемодинамических осложнений, а именно острой левожелудочковой недостаточности, и определяют летальный исход у больных острым инфарктом миокарда.

Работа выполнена в рамках гранта №3884 базовой части госзадания Минобрнауки РФ.

Сведения об авторах:

Крымская медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь

Гордиенко А. И. – к. биол. н., ст. н. с. ЦНИЛ.

Кафедра внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии

Солдатова О. В. – к. м. н., ассистент кафедры.

Кафедра общей и клинической патофизиологии

Кубышкин А. В. – д. м. н., проф., зав. кафедрой.

Фомочкина И. И. – д. м. н., проф. кафедры.

E-mail: olgasolda@mail.ru

Information about the author:

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Olga V. Soldatova – assistant.

E-mail: olgasolda@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chukaeva I. I., Orlova N. V., Spiriyakina Ya. G. et al. Study of cytokine activity in patients with acute myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology 2010;4:5–10. Russian (Чукаева И. И., Орлова Н. В., Спирыкина Я. Г. и др. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда. Российский кардиологический журнал 2010;4:5–10).
2. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352:1685–1695.
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. 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. Reynolds H. R., Hochman J. S. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation 2008; 117:686.
6. Aissaoui N., Puymirat E., Tabone X. et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French nationwide registries. Eur Heart J 2012; 33:2535.
7. Chereshev V. A., Gusev E. Yu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. Medical Immunology 2012;14 (1–2):9–20. Russian (Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. Медицинская иммунология 2012;14 (1–2):9–20).
8. Mezhirova N. M., Danilova V. V., Ovcharenko S. S. Pathophysiological and diagnostic aspects of systemic inflammatory response syndrome. Medical Emergency Conditions 2011;1 (2):32–33. Russian (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).
9. 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.
10. Broadhurst P., Kelleher C., Hughes I. Fibrinogen, factor VII clotting activity and coronary artery disease severity. Atherosclerosis 1990;85:169–173.
11. Veremeenko K. N., Goloborodko O. P., Kizim A. I. Proteolysis in normal and pathology. Kiev, Zdorovja 1988(2):188–196. Russian (Веремеенко К. Н., Голобородько О. П., Кизим А. И. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоровья, 1988 (2):188–196).
12. Liaudet L., Rosenblatt-Velin N. Role of innate immunity in cardiac inflammation after myocardial infarction. Front Biosci (Schol Ed) 2013;5:86–104.
13. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Simoons M. L., Chaitman B. R., White H. D., Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. European Heart Journal. – 2012;33: 2551–2567.
14. Patrick T. O'Gara, Frederick G. Kushner, Deborah D. Ascheim, Donald E. Casey, Mina K. Chung, James A. deLemos, Steven M. Ettinger, James C. Fang, Francis M. Fesmire, Barry A. Franklin, Christopher B. Granger, Harlan M. Krumholz, Jane A. Linderbaum, David A. Morrow, L. Kristin Newby, Joseph P. Ornato, Narith Ou, Martha J. Radford, Jacqueline E. Tamis-

- Holland, Carl L. Tomasso, Cynthia M. Tracy, Y. Joseph Woo, David X. Zhao 2013 ACCF/AHA Guidelines for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013. *Circulation* 2013;127:e362–e425.
15. R. Scott Wright, Jeffrey L. Anderson, Cynthia D. Adams, Charles R. Bridges, Donald E. Casey, Jr, Steven M. Ettinger, Francis M. Fesmire, Theodore G. Ganiats, Hani Jneid, A. Michael Lincoff, Eric D. Peterson, George J. Philippides, Pierre Theroux, Nanette K. Wenger and James Patrick Zidar 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non -ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2011. *Circulation* 2011, 123:2022–2060: originally published online March 28, 2011.
16. Diagnostic and Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: Russian guidelines report of the Russian scientific cardiologic society. *Cardiovascular therapy and prophylaxis* 2007;6 (8):1–66. Russian (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).
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Kubyshkin A.V., Fomochkina I.I. Elastolytic activity of bronchoalveolar lavage fluid in acute lung inflammatory injury. *Ukr Biokhim Zh.* 2008;80 (1):89–95. Russian (Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа при моделировании воспалительного процесса в легких. *Укр биохим журн* 2008; 80 (1): 89–95).
21. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA. M.: MediaSfera; 2002: 312. Russian (Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002:312).
22. 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. *Morphological Gazette* 2013; (3):53–6. Russian (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 Вестники* 2013; (3):53–6).
23. Mayanskaya S.D. Mechanism of formation of endothelial dysfunction in acute coronary syndrome. *Siberian Medical Review* 2010; (4):7–11. URL <http://mfVt.ru/mexanizmy-formirovaniya-disfunkcii-endoteliya-pri-ostrom-koronarnom-sindrome>. Russian (Маянская С.Д. Механизмы формирования дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме. *Сибирское Медицинское Обозрение* 2010; (4):7–11). URL <http://mfVt.ru/mexanizmy-formirovaniya-disfunkcii-endoteliya-pri-ostrom-koronarnom-sindrome>
24. Biegelsen E.S., Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1999;10:241–56.
25. Kinlay S., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997;80:111–161.
26. Arbustim E., Grasso M., Diegoli M. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study. *Am J Cardiol* 1999; 68 (7):36–50.
27. Rodondi N., Marques-Vidal P., Butler J. et al. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am J Epidemiol* 2010;171 (5):540–549.
28. Ehrin J.A., David A.M., Morrow M.D. et al. Inflammatory biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part I. *Circulation* 2006;113:763.
29. 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.
30. Feldman A.M. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:537–544.
31. Broadhurst P., Kelleher C., Hughes I. Fibrinogen, factor VII clotting activity and coronary artery disease severity. *Atherosclerosis* 1990;85:169–173.
32. Konstantinova E.V., Konstantinova N.A. Cellular and molecular mechanisms of inflammation in pathogenesis of myocardial infarction. *Bulletin of RSMU* 2010; (1):60–64. Russian (Константинова Е.В., Константинова Н.А. Клеточные и молекулярные механизмы воспаления в патогенезе инфаркта миокарда. *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2010; (1):60–64).

Поступила 15.12.16 (Received 15.12.16)