

УДК: 616.127-005.8-06:576.8.077.3

ИНТЕРЛЕЙКИН–6 И ЧАСТОТА ВНЕЗАПНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ СМЕРТИ У ПОСТИНФАРКТНЫХ БОЛЬНЫХ

Н.П. Копица

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

РЕЗЮМЕ

Проведено изучение влияния интерлейкина–6 (ИЛ-6) и С-реактивного протеина (СРП) на частоту внезапной кардиальной смерти (ВКС) у 80 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Средний возраст обследованных (58 ± 15) лет, из 80 пациентов было 72 мужчин и 8 женщин. Исходная концентрация ИЛ-6 в раннем постинфарктном периоде у умерших внезапно в течение 12 месяцев наблюдения достоверно отличалась от аналогичных показателей у выживших - (220 ± 47) пг/мл против (118 ± 15) пг/мл ($p < 0,001$). Такие же результаты получены и при исследовании СРП - ($6,2 \pm 1,8$) пг/мл у пациентов с ВКС и ($3,0 \pm 1,3$) пг/мл – у выживших ($p < 0,001$). Таким образом, делается вывод, что повышение уровня ИЛ-6 и СРП у пациентов после перенесенного ИМ может быть показателем высокого риска ВКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интерлейкин-6, внезапная кардиальная смерть, прогноз

Постановка проблемы в общем виде. Одним из ведущих направлений поиска новых маркеров риска внезапной кардиальной смерти (ВКС) является выявление факторов, способствующих возникновению ишемии и инфаркта миокарда (ИМ) вследствие активации разрыва атеросклеротической бляшки и тромбообразования [1]. В связи с установленными в последнее время данными о значительной роли воспаления в механизмах атеротромбоза, возрастает роль провоспалительных цитокинов как маркеров дестабилизации атеросклеротической бляшки. Одним из представителей провоспалительных цитокинов является интерлейкин-6 (ИЛ-6), обладающий широким диапазоном гуморальных и клеточных иммунных эффектов, связанных с воспалением и повреждением ткани. На его синтез влияют такие факторы как интерлейкин-1, интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α [2].

Связь проблемы с важными научными или практическими заданиями. Работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской работой отдела острого инфаркта миокарда Института терапии АМН Украины “Разработать прогнозирование и предупреждение желудочковых аритмий у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с дисфункцией левого желудочка”, № госрегистрации 0104U002453, Шифр работы: 01/04.

Анализ последних исследований и публикаций. Имеются данные о роли провоспалительных цитокинов и СРП в предикции ВКС [3, 4, 5, 6].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. ИЛ-6 – основной посредник острофазового ответа и начальный детерминант печеночной продукции СРП [7, 8]. Повышение ИЛ-6 отмечают у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [9, 10].

Участие цитокинов, и ИЛ-6 в частности, в механизмах аритмогенеза, лежащих в основе ВКС, в настоящее время еще не изучено.

Целью нашего исследования было изучение взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 и частотой ВКС у пациентов после перенесенного ИМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 80 пациентов, 72 мужчин и 8 женщин, перенесших ИМ в возрасте от 43 до 73 лет (средний возраст 58 ± 15 лет). Обследование проводилось на 4-6 неделе заболевания на этапе реабилитации в пригородном санатории. В комплекс диагностических методов включалось: клиническое наблюдение, контроль ЭКГ, АД, двухмерная эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов с определением вариабельности сердечного ритма.

Для определения плазменной концентрации ИЛ-6 производили забор крови у обследуемых утром натощак в положении лежа. После центрифугирования плазму морозили при $t = -80^{\circ}\text{C}$. Концентрацию – ИЛ-6 определяли иммуноферментным методом с помощью стандартных реактивов фирмы «Eucardio». С целью идентификации интенсивности воспалительных процессов также исследовали высокочувствительный СРП с использованием соответствующих реагентов фирмы «Протеиновый контур» (Россия). Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 12 месяцев. Конечной точкой исследования была ВКС – смерть, наступившая в течение 1 часа после резкого усугубления симптомов ИБС на фоне ее стабильного течения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 12-месячного наблюдения за обследованными пациентами из 80 умерло

9(11%). ВКС была причиной фатального исхода у 5 пациентов, 4 – умерло от прогрессирующей СН, 1 – от инсульта. У 14 больных (17,5%), включенных в исследование, развился повторный ИМ.

После обследования больных, определения клинико-гемодинамических параметров, показателей маркеров воспаления проведен анализ факторов, влияющих на уровень ИЛ-6. Из представленных данных (табл. 1) можно сделать заключение, что ИЛ-6 взаимосвязан со многими параметрами. Кроме возраста, влияющего на распространенность атеросклеротического поражения артериального

русла, возрастание уровня провоспалительного цитокина связано с тяжестью СН. У пациентов с III-IV функциональным классом (ФК) по NYHA наблюдались достоверные различия по уровню ИЛ-6 в сравнении с аналогичными показателями при I-II ФК СН. Уровень ИЛ-6 также взаимосвязан с дилатацией ЛЖ, что подтверждалось достоверными различиями конечно-диастолического диаметра левого желудочка (КДДЛЖ). Все эти факторы взаимосвязаны и имеют отношение к клиническим проявлениям СН. Каждый из них в отдельности связан с увеличением частоты ВКС.

Таблица 1

Взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и клинико-гемодинамическими показателями обследованных больных (M±m)

Показатели	ИЛ-6 <180 пг/мл n=43	ИЛ-6 >180 пг/мл n=37	P
Возраст, лет	54±11	59±8	0,05
Пол: М (%)	41(51,25)	31(38,75)	Нд
Ж (%)	2(2,5)	6(7,5)	0,05
Повторный ИМ, (%)	6(7,5)	12(15)	0,05
I-II ФК СН, (%)	34(42,5)	12(15)	0,05
III ФК СН, (%)	6(7,5)	18(22,5)	0,05
IV ФК СН, (%)	3(3,75)	7(8,75)	0,05
ФВЛЖ, (%)	47±8	34±9	0,05
КДДЛЖ, см	5,2±0,4	5,8±0,5	0,1
КСДЛЖ, см	3,6±0,3	3,8±0,4	Нд
ИММЛЖ > 125 г/м ² (%)	10(12,5)	21(26)	0,05
САД, мм рт. Ст.	125±13	129±16	Нд
ДАД, мм рт. Ст.	82±12	84±13	Нд
ГБ (%)	16(20)	31(39)	0,05
СД (%)	6(7,5)	11(13,75)	0,05

Примечание: ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДДЛЖ – конечно-диастолический диаметр ЛЖ, КСДЛЖ – конечно-систолический диаметр ЛЖ, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, САД - систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет.

АГ также во многом определяет исход заболевания, влияя на такие показатели как ИММЛЖ, способствуя прогрессированию ИБС, СН. Уровень концентрации ИЛ-6 был взаимосвязан как с частотой АГ, так и с выраженностью гипертрофии миокарда ЛЖ. Все эти факторы имеют прямое отношение к ВКС. СД также способствует прогрессированию ИБС и в результате в нашем исследовании отмечались достоверные отличия по уровню ИЛ-6 в группе больных с данной патологией. Ретроспективный анализ влияния повышенной концентрации ИЛ-6 на частоту ВКС показал, что имеются достоверные различия

по уровню цитокина между выжившими и умершими внезапно – 118±15 пг/мл против 220±47 пг/мл (p<0,001) (табл. 2). Так как ИЛ-6 влияет на синтез СРП, то его достоверные различия между двумя группами были закономерными. Поскольку показатели СРП, определяемые современными лабораторными методами, являются более стабильными, чем ИЛ-6, коррелятивная связь между двумя показателями свидетельствует о чувствительности использованных методик, что позволяет с твердой уверенностью говорить об участии воспалительных процессов в механизмах ВКС.

Таблица 2

Сравнительные показатели ИЛ-6 и СРП у выживших и внезапно умерших пациентов (M±m)

Показатели	Выжившие (n=71)	ВКС (n=5)	P
ИЛ-6, пг/мл	118±15	220±47	P < 0,001
СРП, пг/мл	3,0±1,3	6,3±1,8	P < 0,001

Относительная важность острых коронарных эпизодов (ОКЭ) как триггеров ВКС у

пациентов с СН в настоящее время изучена недостаточно. Поскольку ИБС является при-

чиной СН более чем в 50% случаев, возможно, что ОКЭ вносят вклад в прогрессирование заболевания и развитие ВКС. Исследование пациентов умерших внезапно на фоне имеющейся ИБС без СН также свидетельствуют о наличии ОКЭ. По данным аутопсии разрыв бляшки обнаружен в 57-81% случаев ВКС [11]. Так как маркером дестабилизации атеросклеротического процесса в коронарных сосудах, по мнению многих исследователей [12], являются провоспалительные цитокины, мы сделали попытку установить взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и частотой ВКС у пациентов перенесших ИМ. Наши данные согласуются с предыдущими клиническими исследованиями, подтверждающими роль воспаления в прогрессировании ИБС. Увеличение маркеров воспаления ИЛ-6 и СРП у больных ИМ и нестабильной стенокардией было выявлено многими авторами. Vuasucci L.M. и соавт. [13] показали, что чем выше ИЛ-6, тем тяжелее протекал ИМ. Снижение ИЛ-6 в течение 48 часов являлось показателем благоприятного течения. Наличие прокоагуляционного воспаления, о чем свидетельствует высокий уровень ИЛ-6, является причиной повышенной смертности. СРП, индуцируемый ИЛ-6, может продвигать коронаротромбоз [14]. Наличие воспалительного процесса свидетельствует о разрыве или эрозии бляшки [15]. Самая сильная корреляция ИЛ-6 была с СРП и фибриногеном. Это объясняется тем, что ИЛ-6 является стимулирующим фактором острофазовых протеинов в печени [3]. Но как видно из результатов нашего исследования повышение ИЛ-6 более 180 пг/мл, выявленное у 37 па-

циентов, сопровождалось развитием ОКЭ не во всех случаях – у 12 пациентов развился повторный ИМ, у 5 – ВКС. Таким образом, ИЛ-6 является высокочувствительным предиктором ОКЭ, но не достаточно специфичным [4]. Это объясняется тем, что кроме уязвимости бляшки, маркером которой являются провоспалительные цитокины, для запуска механизма аритмогенеза необходима уязвимость миокарда и повышенная тромбогенная активность крови [5, 6].

ВЫВОДЫ

1. Повышение ИЛ-6 у больных перенесших ИМ свидетельствует о высокой вероятности развития ВКС.
2. ИЛ-6 является высокочувствительным, но мало специфическим маркером повторных коронарных событий и ВКС.
3. Для повышения специфичности прогноза ВКС необходимо использовать наряду с маркерами уязвимости атеросклеротической бляшки, какими являются провоспалительные цитокины и СРП, показатели уязвимости миокарда и повышенной тромбогенной активности крови.

Перспектива дальнейших исследований в данном направлении. Получение высокочувствительных и в то же время высоко специфических маркеров дестабилизации атеросклеротической бляшки, являющейся основной причиной ОКС и ВКС, – наиболее перспективное направление современной кардиологии, так как оно может дать возможность своевременно выявить группу пациентов, которым угрожает смерть.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spooner P.M., Albert C.M., Benjamin E.J., et. al. // *Circulation*. Part I. - 2001. - Vol. 103. - P. 2361–2364.
2. Von der Thusen H., Kuiper J., Van Berkel T.J.C., et. al. // *Pharmacol. Rev.* - 2003. - Vol. 55. - № 1. - P. 133-166.
3. Luc G., Bard J.-M., Juhan-Vague I., et. al. // *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* - 2003. - Vol. 23. - № 7. - P. 1255-1261.
4. Koenig W., Pepys L.M. // *Ann. Intern. Med.* - 2002. - Vol. 136. - № 7. - P. 550-552.
5. Naghavi M., Libby P., Falk E., et. al. // *Circulation*. Part I. - 2003. - Vol. 108. № 14. - P. 1664-1672.
6. Naghavi M., Libby P., Falk E., et. al. // *Circulation*. Part II. - 2003. - Vol. 108. - № 15. - P. 1772-1778.
7. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., et. al. // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 499-511.
8. Bermudez A., Rifai N., Buring J., et. al. // *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* - 2002. - Vol. 22. - № 10. - P. 1668-1673.
9. Monakier D., Mates M., Klutstein M.W., et. al. // *Chest*. - 2004. - Vol. 125. - № 5. - P. 1610-1615.
10. Altman R., Luciard H. L., Muntaner J., et. al. // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - № 2. - P. 191-195.
11. Burke A.P., Kolodgie F.D., Farb A. et al. // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103. - P. 934.
12. Ross R. // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 115–126.
13. Biasucci L.M., Liuzzo G., Fantuzzi G. // *Circulation*. - 1999. - Vol. 99. - P. 2079–2084.
14. Tousoulis D., Davies G., Stefanadis C., et. al. // *Heart*. - 2003. - Vol. 89. - № 9. - P. 993-997.
15. Ridker P.M. // *Circulation*. - 2000. - Vol. 103. - P. 1813–1818.

ІНТЕРЛЕЙКІН–6 ТА ЧАСТОТА РАПТОВОЇ КАРДІАЛЬНОЇ СМЕРТІ У ПІСЛЯІНФАРКТНИХ ХВОРИХ

М.П. Копиця

Інститут терапії АМН України, м.Харків

РЕЗЮМЕ

Проведено вивчення впливу інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та С-реактивного протеїну (СРП) на частоту раптової серцевої смерті (РСС) у 80 пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ). Середній вік обстежених склав (58 ± 15) лет, з 80 пацієнтів було 72 чоловіків та 8 жінок. Вихідний вплив ІЛ-6 в ранньому після інфарктному періоді у померлих раптово протягом 12 місяців спостереження вірогідно відрізнявся від аналогічних показників у виживших – (220 ± 47) пг/мл проти (118 ± 15) пг/мл ($p < 0,001$). Такі ж результати отримані і при дослідженні СРП – $(6,2 \pm 1,8)$ пг/мл у пацієнтів з ВКС та $(3,0 \pm 1,3)$ пг/мл – у виживших ($p < 0,001$). Таким чином, робиться висновок, що підвищення рівня ІЛ-6 та СРП у пацієнтів після перенесеного ІМ може бути показником високого ризику РСС.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інтерлейкін-6, раптова серцева смерть, прогноз

INTERLEUKIN-6 AND THE FREQUENCY OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

N.P. Kopitsa

Research Institute of Therapy, Kharkiv

SUMMARY

It has been studied the influence of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) on the frequency of sudden cardiac death in 80 patients after myocardial infarction (MI). The average age of patients was (58 ± 15) years old, they involved 72 men and 8 women. The initial concentration of IL-6 in early afterinfarction period in patients who had died suddenly during 12-month observation differed significantly from the similar data in survived – (220 ± 47) pg/ml versus (118 ± 15) pg/ml ($p < 0,001$). The same results was obtained towards CRP – $(6,2 \pm 1,8)$ pg/ml in patients with sudden cardiac death (SCD) and $(3,0 \pm 1,3)$ pg/ml – in survived ($p < 0,001$). Thereby, we have done conclusions that IL-6 and CRP levels decrease in patients after MI should be high risk of SCD data.

KEY WORDS: interleukin-6, sudden cardiac death, prognosis