

612.017.11:616.12-005.8-06

*Е.В. Маркелова, Н.И. Грачев, А.А. Семенихин**ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток***СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА,
ПОДВЕРГШИХСЯ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ**

Представлены результаты исследования ФНО- α , ММП-1, ММП-9, комплекса ММП-9/ТИМП-1 у 70 больных с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. Установлено достоверное системное увеличение уровней ФНО- α и ММП-1 в группе с рестенозом внутри стента по сравнению с группой без рестеноза. Выявлено достоверное увеличение ФНО- α , ММП-1, ММП-9 и снижение комплекса ММП-9/ТИМП-1 в группах I и II по сравнению с группой контроля.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, стентирование, рестеноз, ФНО, ММП.

Атеросклероз и коронарные заболевания сердца – одно из приоритетных направлений в кардиологии вследствие высокой частоты распространенности данной патологии и высокой смертности пациентов.

Введение в клиническую практику коронарного стентирования привело к существенному пересмотру тактики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца. На сегодняшний день коронарное стентирование является «золотым стандартом» лечения этой категории больных [1–4].

Рестеноз внутри стента (РВС) является одной из ключевых проблем интервенционной кардиологии. РВС представляет собой процесс заживления повреждённого сосуда после стентирования и связан с альтернативными изменениями эндотелия, интимы, внутренней эластической мембраны. Данный процесс по своим механизмам во многом напоминает заживление раны [5, 6].

Несмотря на значительные достижения, касающиеся совершенствования техники коронарного стентирования и послеоперационной фармакотерапии, РВС при использовании стентов без лекарственного покрытия развиваются примерно в 20 % случаев, в значительной степени обуславливая неудовлетворительные результаты вмешательства [5]. В группах пациентов высокого риска частота развития данного осложнения может

достигать 30–50 %. Развитие РВС часто требует проведения повторных процедур реваскуляризации, увеличивает заболеваемость и затраты на лечение. Использование стентов с лекарственным покрытием, несмотря на заметное снижение (до 8 %) риска развития РВС, не привело к окончательному решению данной проблемы [5, 7]. В связи с этим большое значение имеет дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития РВС и выделение факторов риска развития данного осложнения.

В настоящее время получены убедительные доказательства важной роли иммунного воспаления в развитии РВС, в связи с чем активно изучается возможность использования иммунологических маркёров в качестве предикторов возникновения данного осложнения. В ряде исследований показано, что риск возникновения РВС значительно повышен при увеличении плазменных концентраций С-реактивного белка, фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), трансформирующего ростового фактора бета (ТРФ- α), интерлейкинов-6 и 10 (IL-6 и IL-10) [8, 9]. С.А. Бернс и соавт. при обследовании 122 больных с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, выявили, что риск развития РВС увеличен у пациентов с высокими концентрациями IL-6 и ФНО- α в 1-е

© Е.В. Маркелова, Н.И. Грачев, А.А. Семенихин, 2016

сутки после чрескожного коронарного вмешательства [10]. Авторами не было обнаружено статистически значимых различий в концентрации других провоспалительных цитокинов между группами больных с РВС и без развития данного осложнения. В схожем исследовании на небольшой выборке (n=42) было показано, что высокая концентрация IL-6 (4,4+/-6,6 против 0,7+/-1,3 нг/мл) ассоциирована с рестенозом [11, 12]. Однако A. Segevetal не выявил прогностической значимости концентраций интерлейкина-6 и С-реактивного белка [13]. В исследовании, проведенном В. Hudzik et al. также такой связи выявлено не было [14]. Таким образом, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Целью нашего исследования было выявление иммунологических предикторов РВС у пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству.

Материал и методы. В исследование вошли 70 пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, обоего пола, в возрасте 45–74 лет. Выявление РВС (сужение стентированного сегмента более 50 %) через 6 месяцев выполнялось с помощью теле-

фонных звонков, в ходе которых пациентов с рецидивом стенокардии вызывали в стационар для проведения контрольной коронарографии. Группы пациентов были сформированы следующим образом: группа I – пациенты без рестеноза (62 пациента – 88,5 %); группа II – пациенты с рестенозом (8 пациентов – 11,5 %). В группу контроля (группа III) вошли 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Забор крови производился до операции стентирования, на 1-е и 7-е сутки после операции. ФНО- α , ММП-1, ММП-9, комплекс ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием реактивов «R&D Diagnostics Inc.», США. Результаты выражали в пг/мл или нг/мл. Для математической обработки полученных данных использовали программу StatPlus 2009 и непараметрический U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Статистически достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Результаты проведенного исследования представлены в таблице.

Нами выявлены более высокие значения ФНО- α в группе с рестенозом по сравнению с группой с благоприятным исходом. Так, до операции концентрация данного цитокина в группе I составляла 6,64 (3,68; 13,07) пг/мл

Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа I (без рестеноза)	Группа II (с рестенозом)	Группа III (контроль)	Уровень значимости p
ФНО- α , пг/мл до операции	6,64 (3,68; 13,07)	8,15 (3,9; 14,34)	1,04 (0,06; 3,4)	>0,05*; 0,001**; 0,004***
1-е сутки	3,5 (2,23; 7,36)	11,86 (5,98; 27,6)	–	0,023
7-е сутки	5,68 (4,38; 12,14)	7,13 (4,16; 15,44)	–	>0,05
ММП-1, нг/мл до операции	2,36 (1,52; 4,23)	2,78 (1,67; 4,98)	0,56 (0,33; 0,89)	>0,05*; <0,05**; <0,05***;
1-е сутки	2,83 (2,22; 3,98)	2,99 (2,45; 4,56)	–	>0,05
7-е сутки	2,5 (1,29; 3,02)	3,18 (2,71; 4,45)	–	0,022
ММП-9, нг/мл до операции	519,53 (188,72)	634,22 (219,6)	274,4 (64,07)	>0,05*; 0,002**; <0,001***
1-е сутки	547,98 (143,93)	602,35 (187,33)	–	>0,05
7-е сутки	439,37 (159,06)	551,14 (163,18)	–	>0,05
ММП-9/ТИМП-1, нг/мл до операции	9,79 (8,89; 10,28)	10,11 (8,99; 11,26)	11,91 (9,76; 12,41)	>0,05*; 0,001**; <0,001***
1-е сутки	9,75 (8,89; 10,28)	9,98 (8,31; 10,57)	–	>0,05
7-е сутки	9,16 (8,73; 9,82)	9,18 (8,74; 9,81)	–	>0,05

Примечание. Статистическая достоверность различий между * I и II группами; ** I и III; *** II и III.

против 8,15 (3,9; 14,34) пг/мл в группе II, на 1-е сутки после операции 3,5 (2,23; 7,36) пг/мл против 11,86 (5,98; 27,6) пг/мл, на 7-е сутки 5,68 (4,38; 12,14) пг/мл и 7,13 (4,16; 15,44) пг/мл соответственно. Однако статистическая достоверность различий была достигнута только на 1-е сутки после вмешательства ($p=0,023$). Также выявлено, что у пациентов групп I и II уровень ФНО- α в сыворотке крови значительно превосходил таковой в группе контроля – 1,04 (0,06; 3,4) пг/мл, $p<0,05$.

Сывороточный уровень ММП-1 оказался выше в группе с РВС как до операции – 2,78 (1,67; 4,98) нг/мл против 2,36 (1,52; 4,23) нг/мл, $p>0,05$, так и на 1-е сутки – 2,99 (2,45; 4,56) нг/мл против 2,83 (2,22; 3,98) нг/мл, $p>0,05$, и на 7-е сутки после стентирования – 3,18 (2,71; 4,45) нг/мл против 2,5 (1,29; 3,02) нг/мл, $p=0,022$. Значения ММП-1 статистически достоверно превышали таковые пациентов как группы без рестеноза, так и с рестенозом относительно контрольной группы – 0,56 (0,33; 0,89) нг/мл, $p<0,05$.

Концентрации ММП-9 и комплекса ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови на всех этапах забора показали более высокий уровень в группе пациентов, у которых в дальнейшем развился рестеноз, по сравнению с группой благоприятного исхода, но показатели не достигали статистически значимых различий ($p>0,05$). Однако сывороточный уровень ММП-9 значительно превосходил таковой у пациентов группы I – 519,53 (188,72) нг/мл, $p=0,002$, и группы II – 634,22 (219,6) нг/мл, $p<0,001$, по сравнению с контрольной группой – 274,4 (64,07) нг/мл, в то время как значения комплекса ММП-9/ТИМП-1 в этих группах 9,79 (8,89; 10,28) нг/мл, $p=0,001$, и 10,11 (8,99; 11,26) нг/мл, $p<0,001$, были статистически достоверно ниже контроля – 11,91 (9,76; 12,41) нг/мл.

Обсуждение результатов. Повышенная экспрессия цитокинов в группе II связана с более выраженным повреждением внутри сосуда, продолжающейся воспалительной реакцией в интима артерии в ответ на ишемическое повреждение и имплантацию стента,

что и способствовало в дальнейшем развитию рестеноза. Более агрессивное воздействие на сосудистую стенку и миокард активирует инициацию цитокинового каскада клетками, тем самым способствуя развитию гиперпролиферации интимы, что и является основным морфологическим субстратом рестеноза внутри стента. Полученные статистически достоверные данные о высокой концентрации ФНО- α в сыворотке крови у больных с высоким риском рестеноза совпадают с исследованиями других авторов [8–10]. Однако схожих результатов по изучению ММП-1 и влияния ее на прогноз пациентов с инфарктом миокарда в плане развития рестеноза внутри стента в мировой литературе нам найти не удалось, работы по анализу данной ММП носят экспериментальный характер и недостаточно изучены.

Выводы

Для разработки новых подходов к диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда необходимо дальнейшее изучение гуморальных механизмов, которые участвуют в иммунопатогенезе заболевания. Важно отметить, что гуморальные факторы могут выступать в качестве предикторов клинического исхода. Измерение концентраций цитокинов, металлопротеиназ и оценка их динамики могут служить и предикторами эффективности чрескожного коронарного вмешательства. Более детальное изучение ряда гуморальных факторов врожденного иммунитета у больных острым инфарктом миокарда может дать теоретическое обоснование новых методов терапии.

Таким образом, в связи с новыми данными по иммунопатогенезу атеросклероза и реакции миокарда на ишемию и имплантацию стента, с внедрением инновационных методов лечения больных острым инфарктом миокарда изучение новых диагностических и прогностических факторов является актуальным и объясняется высокой частотой распространенности данной патологии, частотой осложнений и смертности.

Литература

1. Савченко А.П. Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование / А.П. Савченко, О.В. Черкавская, Б.А. Руденко // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.
2. Kolh P. Essential messages from the ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization / P. Kolh, W. Wijns // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2012. – Vol. 41(5). – P. 983–985.

3. Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148,396 surgical and percutaneous procedures / M.J. Mack, P.P. Brown, A.D. Kugelmass, et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 77. – P. 761–766.

4. Redwood S.R. The Year in Cardiology 2012: coronary intervention / S.R. Redwood // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34(5). – P. 338–344.

5. Kim M.S. In-stent restenosis / M.S. Kim, L.S. Dean // *Cardiovasc. Ther.* – 2011. – Vol. 29 (3). – P. 190–198.

6. Stent restenosis, pathophysiology and treatment options: a 2010 update / G.G. Tsigkas, V. Karantalis, G. Nahalis, et al. // *Hellenic J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 52 (2). – P. 149–157.

7. Minha S. In-stent restenosis of drug-eluting stents / S. Minha, A.D. Pichard, R. Waksman // *Future Cardiol.* – 2013. – Vol. 9(5). – P. 721–731.

8. The role of interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in predicting restenosis within stented infarct-related artery / J. Szkodzinski, A. Blazelonis, K. Wilczek, et al. // *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 493–500.

9. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting / A. Zurakowski, W. Wojakowski, T. Dzielski, et al. // *Kardiol. Pol.* – 2009. – Vol. 67 (6). – P. 623–630.

10. Бернс С.А. Причины рестеноза в стенте после интервенционного лечения пациентов с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, О.Л. Барбараш // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2011. – № 3. – С. 29–34.

11. Лечение рестенозов у больных ИБС после эндопротезирования коронарных артерий / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алякян, Ю.И. Бузиашвили и др. // *Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Матер. Второго российск. конгресса и Восьмого Московского междунар. курса по рентгеноэндо-васкулярной хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца, коронарной и сосудистой патологии.* – 2006. – Т. 7. – № 3. – С. 47.

12. Непосредственные и отдаленные результаты у больных ИБС после эндопротезирования коронарных артерий / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алякян, Ю.И. Бузиашвили и др. // *Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Матер. 11-й ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых.* – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 103.

13. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting / A. Segev, S. Kassam, C.E. Buller, et al. // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25 (12). – P. 1029–1035.

14. No predictive value of serum interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in identifying patients with a first restenosis, recurrent restenosis or a history of restenosis / B. Hudzik, J. Szkodzinski, W. Romanowski, et al. // *Eur. Cytokine Netw.* – 2009. – Vol. 20 (3). – P. 135–139.

Є.В. Маркелова, Н.І. Грачев, А.А. Семеніхін

СТАН ГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ УРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ЧЕРЕЗШКІРНЕ КОРОНАРНЕ ВТРУЧАННЯ

У статті представлені результати дослідження ФНО- α , ММП-1, ММП-9, комплексу ММП-9/ТІМП-1 у 70 хворих на гострий інфаркт міокарда, які зазнали черезшкірного коронарного втручання. Встановлено достовірне системне збільшення рівнів ФНП- α і ММП-1 в групі з рестенозом в середині стента в порівнянні з групою без рестеноза. Виявлено достовірне збільшення ФНП- α , ММП-1, ММП-9 і зниження комплексу ММП-9/ТІМП-1 в групах I і II в порівнянні з групою контролю.

Ключові слова: інфаркт міокарда, стентування, рестеноз, ФНП, ММП.

E.V. Markelova, N.I. Grachov, A.A. Semenikhin

CONDITION OF HUMORAL FACTORS OF INNATE IMMUNITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

The article presents the results of a study of TNF- α , MMP-1, MMP-9, MMP-complex 9/TIMP-1 in 70 patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. A significant increase in systemic levels of TNF- α and MMP-1 in the group of in-stent restenosis compared with the group without restenosis. A significant increase in TNF- α , MMP-1, MMP-9 and the reduction of the complex MMP-9/TIMP-1 in the groups I and II compared to the control group.

Key words: myocardial infarction, stenting, restenosis, TNF, MMP.

Поступила 10.03.16