

УДК 616.127-005.8-053.9+121,253
DOI 10.24411/2312-2935-2020-00078

ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО СТАТУСА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТМ МИОКАРДА

Ю.А. Лутай

ФГАОУ ВО «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Заболеваемость инфарктом миокарда остаётся на высоком уровне в различных странах и особенно в старших возрастных группах. Среди причин развития инфаркта миокарда в последние годы называется слабое хроническое воспаление, связанное с влиянием интерлейкинов крови. Однако информативность сывороточных интерлейкинов у пожилых больных инфарктом миокарда изучена недостаточно.

Цель работы – анализ изменений и выделение информативных интерлейкинов крови у пожилых больных инфарктом миокарда.

Материал и методы: На базе городской больницы №2 г. Симферополя в 2017-2019гг у 118 больных инфарктом миокарда в возрасте 60-74 года и 40 лиц 60-74 года без инфаркта миокарда выполнен анализ сывороточных интерлейкинов посредством иммуноферментного метода и набора «Протеиновый контур». В дальнейшем проведён расчёт отношения шансов изученных интерлейкинов и их доверительных интервалов. Оценка достоверности выполнена по критерию χ^2 .

Результаты исследования: Установлены статистически значимые различия в содержании всех изученных интерлейкинов крови у пожилых больных инфарктом миокарда и без данной патологии у лиц аналогичного возраста. При этом в сыворотке крови больных инфарктом миокарда обнаружено повышение провоспалительных интерлейкинов и снижение противовоспалительных интерлейкинов. Величина отношения шансов показывает высокий риск развития инфаркта миокарда в пожилом возрасте с ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10.

Заключение: Ведущими диагностическими интерлейкинами крови при выявлении инфаркта миокарда в пожилом возрасте необходимо считать ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, интерлейкины крови, пожилой возраст

CHANGES IN INTERLEUKIN STATUS IN ELDERLY PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Lutai Yu.A.

Federal state Autonomous educational institution of higher education " S. I. Georgievsky Medical Academy», Simferopol

The incidence of myocardial infarction remains high in various countries and especially in older age groups. Among the reasons for the development of myocardial infarction in recent years, there is a weakly chronic inflammation associated with the influence of blood interleukins. However, the information content of serum interleukins in elderly patients with myocardial infarction has not been sufficiently studied .

The aim of the study: analysis of changes and allocation of informative blood interleukins in elderly patients with myocardial infarction.

Materials and methods: On the basis of the city hospital No. 2 in Simferopol, period of 2017-2019, 118 patients with myocardial infarction aged 60-74 years and 40 individuals 60-74 years without myocardial infarction were analyzed for serum interleukins using the enzyme immunoassay method and the Protein contour kit . In the future, the ratio of the probabilities of the studied interleukins and their confidence intervals was calculated. The assessment was reliably performed using the X^2 criterion.

Results: The statistical significance of the difference in the content of all studied blood interleukins in elderly patients with myocardial infarction and without this pathology in persons of similar age was established. At the same time, in the blood serum of patients with myocardial infarction, an increase in Pro- inflammatory interleukins and a decrease in anti-inflammatory interleukins were found. The odds ratio shows a high risk of developing myocardial infarction in the elderly with IL-8, IL-1 β , IL-2, IL-4, and IL-10.

Conclusion: IL-8, IL-1 β , IL-2, IL-4, and IL-10 should be considered the leading diagnostic blood interleukins for detecting myocardial infarction in the elderly.

Keywords: myocardial infarction, blood interleukins, old age.

Инфаркт миокарда (ИМ) остаётся приоритетной медико-социальной проблемой различных государств из-за высокой распространённости и смертности вследствие его осложнений. В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 120000 подтверждённых случаев ИМ и 500000 новых случаев острого коронарного синдрома [1]. Заболеваемость населения ИМ сопровождается существенными социально-экономическими потерями, составляющими в нашей стране ежегодно 74 миллиарда рублей [2]. Размер экономического ущерба, как и заболеваемость ИМ, значительно выше среди пожилого и старческого возраста.

Показано, что пациенты старших возрастных категорий относятся к группе высокого риска по развитию ИМ [3,4,5]. В развитии сердечно-сосудистых заболеваний в последние годы большое внимание уделяется сывороточным интерлейкинам [6]. Это связано с тем, что в формировании и дестабилизации слабого хронического воспалительного процесса активно участвуют провоспалительные интерлейкины. Считается, что уровень системных интерлейкинов определяет не только патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, но и прогноз.

Вместе с тем изменения интерлейкинового профиля у пожилых больных с ИМ остаются недостаточно изученными. Отсутствуют также исследования, в которых бы сообщалось о диагностической значимости и информативности провоспалительных и противовоспалительных сывороточных интерлейкинов при ИМ у геронтологических пациентов.

Цель исследования - анализ изменений и выделение информативных интерлейкинов крови у пожилых больных ИМ.

Материалы и методы. У 118 больных с ИМ в возрасте 60-74 года (основная группа) и 40 лиц 60-74 года без ИМ (контрольная группа) изучено содержание в сыворотке крови интерлейкинов. Диагноз ИМ устанавливался на основе клинических, электрокардиографических, биохимических и ультразвуковых методов обследования. Содержание интерлейкинов определялось иммуноферментным методом с использованием набора «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

Определение диагностически значимых интерлейкинов проводили на основе расчёта отношения шансов (ОШ) по формуле: $ОШ = (a \times d) / (b \times c)$, где *a* – наличие данного показателя в основной группе, *b* – отсутствие этого показателя в контрольной группе, *c* – наличие показателя в контрольной группе, *d* – отсутствие показателя в контрольной группе [7]. В дальнейшем также вычислялся доверительный интервал ОШ и его достоверность оценивалась по критерию χ^2 .

У всех пациентов, включённых в исследование, получено письменное согласие на обследование и использование данных в научных целях.

Результаты и обсуждение. У пожилых больных ИМ среди изученных сывороточных интерлейкинов установлено наибольшее изменение для ИЛ-8 и ИЛ-1 β , уровень которых статистически значимо повысился в сравнении с группой возрастного контроля (табл.1). Среди других провоспалительных интерлейкинов у пациентов основной группы достоверно возросло содержание ИЛ-2. Необходимо указать также на существенное повышение у пациентов с ИМ пожилого возраста уровня ИЛ-6.

Таблица 1

Уровень сывороточных интерлейкинов у пожилых больных ИМ и в контроле ($M \pm m$, пг/мл)

<i>Интерлейкины крови</i>	<i>Основная группа</i>	<i>Контрольная группа</i>	<i>P</i>
ИЛ-1 β	85,6 \pm 2,1	12,8 \pm 1,1	<0,001
ИЛ-2	72,8 \pm 2,4	14,3 \pm 1,3	<0,001
ИЛ-6	220,4 \pm 3,2	60,4 \pm 2,8	<0,001
ИЛ-8	52,7 \pm 3,0	5,8 \pm 1,2	<0,001
TNF- α	15,9 \pm 1,2	6,2 \pm 0,9	<0,001
Интерферон- γ	27,5 \pm 1,4	10,4 \pm 1,3	<0,001
Интерферон- α	16,2 \pm 1,2	31,2 \pm 2,0	<0,001
ИЛ-4	1,0 \pm 0,1	5,2 \pm 0,3	<0,001
ИЛ-10	4,9 \pm 0,2	21,3 \pm 1,3	<0,001

В группе противовоспалительных интерлейкинов крови в сравнении с провоспалительными произошло напротив снижение ИЛ-4 и ИЛ-10, причём в обоих случаях с достоверной разницей по отношению к возрастному контролю. Однако снижение данных интерлейкинов в сыворотке крови больных ИМ являются практически одинаковым. Менее значительные отклонения в сравнении с вышерассмотренными интерлейкинами крови как провоспалительной, так и противовоспалительной направленности характерны для интерферона- γ , интерферона- α и TNF- α . При этом содержание TNF- α и интерферона- γ повысилось, а уровень интерферона- α – статистически значимо понизился.

Рассчитанные величины ОШ для рассматриваемой патологии у больных пожилого возраста свидетельствуют о том, что развитие ИМ в данной категории пациентов в наибольшей степени связано с ИЛ-8 (табл.2). Достоверный интервал этого интерлейкина является статистически значимым и указывает на высокий риск развития ИМ у пожилых пациентов при его повышении. Высокий риск обусловлен также увеличением сывороточного ИЛ-1 β и ИЛ-4 с эквивалентным вкладом.

Таблица 2

Отношение шансов для интерлейкинов крови в диагностике ИМ в пожилом возрасте

<i>Интерлейкины крови</i>	<i>Отношение шансов</i>	<i>Доверительный интервал</i>	<i>P</i>
ИЛ-1 β	5,281	4,865÷5,727	<0,0001
ИЛ-2	4,132	3,808÷4,546	<0,0003
ИЛ-6	3,354	3,112÷3,782	<0,0003
ИЛ-8	8,956	8,447÷9,356	<0,0001
TNF- α	1,655	1,242÷1,984	<0,0052
Интерферон- γ	1,453	1,208÷1,852	<0,0038
Интерферон- α	1,578	1,315÷1,824	<0,0058
ИЛ-4	5,083	4,785÷5,364	<0,0001
ИЛ-10	3,869	3,527÷4,209	<0,0002

ОШ для ИЛ-2 в отношении развития рассматриваемой патологии следует считать существенным. Далее в порядке убывания величины ОШ, но с сохранением статистической значимости доверительного интервала, следуют ИЛ-6 и ИЛ-10. Наименьший риск развития ИМ в пожилом возрасте связан с TNF- α , интерфероном- γ и интерфероном- α . Однако следует отметить, что все изученные интерлейкины сыворотки крови имеют достоверный доверительный интервал. Высокий риск развития ИМ в пожилом возрасте обусловлен как

провоспалительными интерлейкинами (ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-2), так и противовоспалительными интерлейкинами (ИЛ-4, ИЛ-10).

Изменения системного интерлейкинового статуса у пожилых больных ИМ, как свидетельствуют представленные выше результаты, играют существенную роль в его развитии, сопровождающимся хроническим воспалительным процессом и активацией синтеза цитокинов. Именно поэтому различные исследователи изучают, прежде всего, провоспалительные интерлейкины [8,9]. В первые сутки у больных ИМ наблюдается статистически значимое увеличение всех изученных провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови - ИЛ-1 β , ИЛ-6 и TNF- α по сравнению с практически здоровыми лицами без сердечно-сосудистой патологии [10]. Так, в сыворотке крови больных ИМ содержание ИЛ-1 β в первые сутки развития достигает $3,37 \pm 0,28$ пг/мл против $1,62 \pm 0,21$ пг/мл в контроле. Установлено также достоверное увеличение ИЛ-6 до $16,04 \pm 1,3$ пг/мл против $12,40 \pm 1,1$ пг/мл и TNF- α до $19,58 \pm 1,43$ пг/мл против $9,70 \pm 0,92$ пг/мл в контроле. В дальнейшие дни наблюдения (3-и и 14-е сутки) концентрация указанных интерлейкинов снижалась до референсных значений. Авторами указывается, что полученные результаты демонстрируют развитие ИМ на фоне повышения сывороточных концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α и не противоречат данным других исследователей [11, 12].

Использование, как и в предыдущих исследованиях [8, 9, 11, 12], небольшого числа интерлейкинов для оценки течения ИМ позволило установить статистически значимое повышение ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и TNF- α у обследованных пациентов [11]. В частности, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови увеличился до $13,70 \pm 3,71$ пкг/мл в сравнении с $1,82 \pm 0,72$ пкг/мл в контроле, ИЛ-8 до $11,77 \pm 1,98$ в сравнении с $3,58 \pm 0,76$ пкг/мл в контроле, TNF- α до $1,75 \pm 0,91$ в сравнении с $1,67 \pm 0,73$ пкг/мл в контроле, ИЛ-10 до $6,31 \pm 2,71$ в сравнении с $5,78 \pm 1,13$ пкг/мл в контроле [11].

Более выраженные изменения рассматриваемых интерлейкинов выявлены нами у пожилых больных ИМ. Кроме того, в отличие от исследования Белоконовой К.П. [11], в нашей работе установлено достоверное снижение противовоспалительных ИЛ-10 и ИЛ-4, что не противоречит результатам Прудникова А.Р. [13]. Данным автором проведено изучение большего числа интерлейкинов у пациентов с ИМ – ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1 β и TNF- α по сравнению с предшествующими работами и выявлено достоверное повышение в сыворотке крови уровня ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF- α с максимальной экспрессией ИЛ-6 более чем в 8 раз. Вместе с тем, аналогично данным настоящего (нашего)

исследования, диагностировано достоверное снижение ИЛ-10 и ИЛ-1 β , но менее существенно (в 1,1-1,2 раза), чем нами – в 3,8 раза и 2,8 раза соответственно.

В нашем исследовании впервые установлена прогностическая значимость широкого спектра сывороточных интерлейкинов в развитии ИМ в пожилом возрасте, что, безусловно, имеет научное и практическое значение для определения риска возникновения обсуждаемой патологии.

Заключение. У больных ИМ пожилого возраста установлены статистически значимые изменения сывороточных интерлейкинов различной направленности. Содержание в крови провоспалительных интерлейкинов, TNF- α и интерферона γ достоверно повысилось в сравнении с возрастным контролем с максимальным подъёмом ИЛ-8, а уровень противовоспалительных интерлейкинов и интерферона- α – существенно снизился. В соответствии с величиной ОШ высокий риск развития ИМ в пожилом возрасте ассоциируется с ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10. Данные интерлейкины следует считать ведущими диагностическими маркерами ИМ в пожилом возрасте.

Список литературы

1. Здравоохранение в России. 2015: Статистический сборник. М.: Росстат, 2015. - 174 с.
2. Семитко С.П., Климов В.П., Шогенов З.С. Эндоваскулярное лечение острого трансмурального инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста: первый опыт. Клиническая геронтология. 2009; 15(4-5): 34-38
3. Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Актуальные проблемы антитромботической терапии при остром коронарном синдроме (По материалам Европейского конгресса кардиологов 2017 г.). Медицинский совет. 2017; 12: 82-88
4. Текуева Д.И. Комплекс физической реабилитации в лечении пациентов старшей возрастной группы, после перенесённого инфаркта миокарда. Научный результат. Медицина и фармация. 2018; 4(2): 69-74
5. Камышникова Л.А., Гайворонская М.А., Фетисова В.И. Заинтересованность врачей и пациентов с хронической сердечной недостаточностью в активном амбулаторном наблюдении и обучении. Научный результат. Медицина и фармация. 2017; 3(2): 9-14
6. Адаменко Г.П., Головки Е.С., Скребло Е.И. Маркеры внутрисосудистого воспаления и профиль цитокинов при артериальной гипертензии. Проблемы здоровья и экологии. 2014; 40(2): 40-44

7. Айвазян С.А. и др. Прикладная статистика: Основы моделирования и первичная обработка данных. М.: Финансы и статистика, 1983. – 471
8. Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Ушаков А.В. Изменение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов под влиянием кверцетина у больных инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию. Таврический медико-биологический вестник. 2017; 20(2): 119-127
9. Liaudet L., Rosenblatt-Velin N. Role of innate immunity in cardiac inflammation after myocardial infarction. Front. Biosci (Schol. Ed.). 2013; 5: 86-104
10. Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Ушаков А.В. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16(1): 92-100
11. Белоконева К.П. Прогностическое значение лактоферрина и цитокинов в оценке неблагоприятных исходов у больных с Q-образующим инфарктом миокарда, умерших от острой сердечной недостаточности. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016; 3: 75-82
12. Бернс С.А., Киприна Е.С., Шмидт Е.А. Динамика изменений уровней цитокинов на госпитальном этапе у больных с различными клиническими вариантами острого коронарного синдрома. Медицинская иммунология. 2016; 18(1): 33-40
13. Прудников А.Р. Оценка риска развития острого коронарного синдрома на основе исследования профиля цитокинов и протеолитической активности сыворотки крови. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2019; 1: 25-33

References

1. Zdravoohranenie v Rossii. [Health in Russia] 2015: Statisticheskij sbornik. [Statistical collection] M.: Rosstat, 2015. 174 s. (in Russ.)
2. Semitko S.P., Klimov V.P., Shogenov Z.S. Endovaskulyarnoe lechenie ostrogo transmural'nogo infarkta miokarda u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta: pervyj opyt [Endovascular treatment of acute transmural myocardial infarction in elderly and senile patients: first experience]. Klinicheskaja gerontologija [Clinical gerontology]. 2009; 15(4-5): 34-38 (in Russ.)
3. Kashtalov V.V., Barbarash O.L. Aktual'nye problemy antitromboticheskoy terapii pri ostrom koronarnom sindrome (Po materialam Evropejskogo kongressa kardiologov 2017 g.) [Actual problems of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome (based on the materials of the European Congress of cardiologists 2017)]. Medicinskij sovet [Medical Council]. 2017; 12: 82-88 (in Russ.)

4. Tacheva D. I. Kompleks fizicheskoy rehabilitatsii v lechenii pacientov starshej vuzrastnoj gruppy, posle perenesyonnogo infarkta miokarda [Complex of physical rehabilitation in the treatment of patients of the older age group, after suffering a myocardial infarction]. Nauchnyj rezul'tat. Medicina i farmaciya [Scientific result. Medicine and pharmacy]. 2018; 4(2): 69-74 (in Russ.)
5. Kamyshnikova L. A., Gaivoronskaya M. A., Fetisova V. I. Zainteresovannost' vrachej i pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'yu v aktivnom ambulatornom nablyudenii i obuchenii [Interest of doctors and patients with chronic heart failure in active outpatient monitoring and training]. Nauchnyj rezul'tat. Medicina i farmaciya [Scientific result. Medicine and pharmacy]. 2017; 3(2): 9-14 (in Russ.)
6. Adamenko G.P., Golovko E.S., Skreblo E.I. Markery vnutrisosudistogo vospaleniya i profil' citokinov pri arterial'noj gipertenzii [Markers of intravascular inflammation and cytokine profile in arterial hypertension]. Health and environmental issues [Problems of health and ecology]. 2014; 40(2): 40-44 (in Russ.)
7. Ayvazyan S. A. Applied statistics: fundamentals of modeling and primary data processing [Prikladnaya statistika: Osnovy modelirovaniya i pervichnaya obrabotka dannyh]. Moscow: Finance and statistics, 1983. – 471 (in Russ.)
8. Soldatova O. V., Kubyshkin A.V., Ushakov A.V. Izmenenie syvortochnyh koncentracij provospalitel'nyh citokinov pod vliyaniem kvercetina u bol'nyh infarktom miokarda, poluchavshih tromboliticheskuyu terapiyu [Changes in serum concentrations of proinflammatory cytokines under the influence of quercetin in patients with myocardial infarction receiving thrombolytic therapy]. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik [Tavrichesky medico-biological Bulletin]. 2017; 20(2): 119-127 (in Russ.)
9. Liaudet L., Rosenblatt-Velin N. Role of innate immunity in cardiac inflammation after myocardial infarction. Front. Biosci (Schol. Ed.). 2013; 5: 86-104
10. Soldatova O. V., Kubyshkin A.V., Ushakov A.V. Dinamika urovnya provospalitel'nyh citokinov pri razlichnyh variantah techeniya ostrogo infarkta miokarda [Dynamics of the level of proinflammatory cytokines in various variants of acute myocardial infarction]. Byulleten' sibirskoj mediciny [Bulletin of Siberian medicine]. 2017; 16(1): 92-100 (in Russ.)
11. Belokoneva K. P. Prognosticheskoe znachenie laktoferrina i citokinov v ocenke neblagopriyatnyh iskhodov u bol'nyh s Q-obrazuyushchim infarktom miokarda, umershih ot ostroj serdechnoj nedostatochnosti [Prognostic value of lactoferrin and cytokines in assessing adverse outcomes in patients with Q-forming myocardial infarction who died from acute heart failure]. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: news, opinions, training]. 2016; 3: 75-82 (in Russ.)

12. Burns S. A., Kuprina E. S., Schmidt E. A. Dinamika izmenenij urovnej citokinov na gospital'nom etape u bol'nyh s razlichnymi klinicheskimi variantami ostrogo koronarnogo sindroma [Dynamics of changes in cytokine levels at the hospital stage in patients with various clinical variants of acute coronary syndrome]. Medicinskaya immunologiya [Medical immunology]. 2016; 18(1): 33-40 (in Russ.)

13. Prudnikov A. R. Ocenka riska razvitiya ostrogo koronarnogo sindroma na osnove issledovaniya profilya citokinov i proteoliticheskoj aktivnosti syvorotki krovi [Assessment of the risk of acute coronary syndrome based on the study of the cytokine profile and proteolytic activity of blood serum]. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya [Immunopathology, Allergology, Infectology]. 2019; 1: 25-33 (in Russ.)

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интереса.

Financing: The study did not have sponsorship.

Conflict of interests: The author declare no conflict of interest.

Сведения об авторе

Лутай Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Медицинская академия им. С.Н. Георгиевского», 295007, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, e-mail: office@ma.cfuv.ru
ORCID 0000-0002-9600-131X SPIN-код: 3797-4446

Information about author

Lutay Yulia Aleksandrovna - candidate of medical Sciences, associate Professor of the Department of therapy of the Federal state educational institution "Medical Academy". S. N. Georgievskogo", 295007, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7, e-mail: office@ma.cfuv.ru
ORCID 0000-0002-9600-131X SPIN-код: 3797-4446

Статья получена: 11.03.2020 г.

Принята к публикации: 01.09.2020 г.