

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121>
УДК 616.132.2-004.6:577.17

Цитокиновый статус у больных с обструктивным коронарным атеросклерозом

О.В. Атамась^{1,2}, М.В. Антонюк¹

¹ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (Владивостокский филиал), Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Российская Федерация, Владивосток, ул. Русская, 73г

² Дальневосточный федеральный университет, Медицинский центр, 690922, Российская Федерация, Владивосток, о-в Русский, пос. Аякс, 10, корп. 25

Аннотация

Обоснование. Исследования роли цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) сохраняют свою актуальность. Выраженный цитокиновый дисбаланс наблюдается у больных с острым коронарным синдромом. При стабильной стенокардии данные о содержании цитокинов противоречивы. Вопрос о взаимосвязи цитокинов с тяжестью коронарного атеросклероза остается открытым.

Цель: исследовать уровни про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных стабильной ИБС и установить их связь со степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА).

Материал и методы. Обследованы 70 больных ИБС, которым в плановом порядке проведена коронарная ангиография (КАГ). Количественная оценка атеросклероза определена с помощью шкалы Gensini (GS). Сформированы группы с умеренным (GS = 8–37 баллов) и тяжелым поражением сосудов (GS ≥ 38). Контрольная группа – 24 здоровых добровольца. В сыворотке крови определяли содержание ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α. Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS STATISTICA 26.0.

Результаты. У больных с обструктивным атеросклерозом выявлено повышенное содержание ФНО-α ($p < 0,001$), пониженное ИЛ-4 ($p < 0,001$). У пациентов с тяжелым поражением был снижен ИЛ-2 ($p = 0,002$), увеличивался ИЛ-6 и нарастал провоспалительный потенциал крови, о чем свидетельствовало соотношение ИЛ-6/ИЛ-10. Логистический регрессионный анализ показал, что предиктором тяжелого атеросклероза является ИЛ-6 (ОШ = 3,836; 95% ДИ 1,8 – 8,177, $p < 0,001$). Согласно ROC анализу, чувствительность и специфичность показателя ИЛ-6 в диагностике тяжелого атеросклероза достигла 75,0 и 70,0% соответственно.

Заключение. Для стабильного течения ИБС характерно повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-6, понижение регуляторного ИЛ-2 и противовоспалительного ИЛ-4. С прогрессированием атеросклеротического поражения КА цитокиновый дисбаланс увеличивается. При тяжелом поражении КА увеличивается секреция ИЛ-6 и нарастает провоспалительный потенциал крови. Показано, что с повышением уровня ИЛ-6 шансы выявления тяжело обструктивного коронарного атеросклероза увеличиваются в 3,5 раза.

Ключевые слова:	цитокины, атеросклероз, коронароангиография, шкала Gensini.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения (протокол № 10 от 28.12.2020 г.).
Для цитирования:	Атамась О.В., Антонюк М.В. Цитокиновый статус у больных с обструктивным коронарным атеросклерозом. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2023;38(2):114–121. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121 .

Cytokine profile in patients with obstructive coronary artery disease

Olga V. Atamas^{1, 2}, Marina V. Antonyuk¹

¹Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73 G, Russkaya str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

²Far Eastern Federal University, Medical Center, 10, Ajax Bay, Building 25, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation

Abstract

Background. Studies of the role of cytokines in the pathogenesis of coronary artery disease (CAD) are quite relevant. Significant cytokine imbalance is mostly observed in patients with acute coronary syndrome. However, there are limited reports of serum cytokine levels in patients with chronic stable CAD. The problem of relationship between cytokines to the severity of coronary atherosclerosis is still urgent.

Aim: To investigate the relationship between serum levels of cytokines and the severity of CAD.

Material and Methods. Serum levels of IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α was analyzed in 24 healthy control patients and 70 patients with stable CAD who underwent coronary angiography. Coronary atherosclerosis was assessed with Gensini scoring system. Depending on the median of GS (38.0), the patients were divided into moderate CAD group (GS = 8–37) and severe CAD group (GS \geq 38). The data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software 26.0.

Results. Patients with obstructive CAD presented higher TNF- α levels and lower IL-4. Patients with severe CAD increased IL-6 and reduced IL-2 levels. Logistic regression analysis showed that the IL-6 was independently related to the presence of obstructive CAD (OR = 3.836; 95% CI= 1.8–8.177). ROC analysis of the IL-6 logistic regression model showed that a cut-off of 5.19 pg/mL had 75.0 % sensitivity and 70.0 % specificity to predict severe atherosclerosis.

Conclusion. Pro-inflammatory TNF- α and IL-6 cytokines increased, while regulatory IL-2 and anti-inflammatory IL-4 decreased in patients with stable CAD. Cytokine imbalance contributes to CAD progression. Elevated IL-6 levels and the pro-inflammatory potential of the blood increases in case of severe coronary atherosclerosis. It has been shown that with an increase in IL-6 levels, the odds of detecting severe CAD increases 3.5-folds.

Keywords:	cytokines, coronary artery disease, coronarography, Gensini score.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment (protocol No. 10 from 28.12.2020).
For citation:	Atamas O.V., Antonyuk M.V. Cytokine profile in patients with obstructive coronary artery disease. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):114–121. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121 .

Введение

Воспаление играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза, на долю которого приходится подавляющее большинство сердечно-сосудистых событий. Теория воспаления в патогенезе атеросклероза была предложена еще в середине XIX столетия немецким ученым-патологом Рудольфом Вирховым. Он рассматривал воспаление как процесс, провоцирующий изменения в сосудистой стенке и являющийся первопричиной развития атеросклероза [1]. В течение 150 лет воспалительная теория вызвала немало научных дискуссий. И только за последнее десятилетие три крупных исследования CANTOS (2017 г.), COLCOT (2019 г.), LoDoCo2 (2020 г.) подтвердили теорию воспаления, сообщив о существенном снижении сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью

сердца (ИБС), принимавших противовоспалительное лечение [2–4].

Роль иммунной системы в патофизиологии атеросклероза многогранна и регулируется врожденными и адаптивными компонентами. В воспалительном процессе участвуют множество типов клеток, включая макрофаги, Т- и В-лимфоциты на различных стадиях воспаления, активации, апоптоза и некроза. Одной из общих черт между этими типами клеток является то, что они активируются и взаимодействуют друг с другом паракринным способом через сложную сеть цитокинов. Некоторые провоспалительные цитокины, включая интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли – альфа (ФНО- α), а также противовоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10, были идентифицированы как часть воспалительного процесса при атеросклерозе [5]. Цитокины сопровождают атерогенез на всех его стадиях, указывая на их важную роль в

патогенезе заболевания. Поддержание иммунного гомеостаза определяется их сбалансированным действием, а нарушение баланса приводит к запуску механизма хронического воспаления.

В настоящее время имеется множество работ, посвященных исследованию сывороточных уровней цитокинов при ИБС. Их дисбаланс чаще наблюдается у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Так, по данным литературы, при ОКС определяется повышенный уровень ИЛ-6, ФНО- α и пониженный ИЛ-2 [6]. Тем не менее у больных стабильной стенокардией при хроническом течении заболевания роль отдельных цитокинов и их соотношение до сих пор остаются противоречивыми. Согласно некоторым исследованиям, на начальном этапе развития атеросклероза отмечаются повышенные уровни провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α и сниженные уровни противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови [7]. В некоторых исследованиях показано, что сывороточные уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α не связаны с атеросклерозом и стабильной стенокардией [8]. Несмотря на большое количество исследований, вопрос о роли цитокинов в иммунном патогенезе стабильной стенокардии остается открытым.

Цель: исследовать уровни про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных стабильной ИБС, установить их связь со степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА).

Материал и методы

Работа выполнена в дизайне проспективного сравнительного исследования в период с января по ноябрь 2021 г. на базе Медицинского центра Дальневосточного федерального университета (г. Владивосток). В исследование включены 70 пациентов с документированной стабильной ИБС, которым в плановом порядке была проведена диагностическая коронарная ангиография (КАГ). Среди обследованных – 44 мужчины и 26 женщин, средний возраст составил 61,0 (57,0; 64,25) лет. Длительность заболевания ИБС – от 3 мес. до 11 лет. В группу контроля включены 24 клинически здоровых добровольца, среди которых 13 мужчин и 11 женщин, средний возраст – 58,5 (53,75; 61,0) лет. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Характеристика обследованных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая и лабораторная характеристика пациентов, $Me (Q_1; Q_3), n (\%)$

Table 1. The clinical and laboratory data of studied groups, $Me (Q_1; Q_3), n (\%)$

Показатели Data	Основная группа (n = 70) Study group (n = 70)	Контрольная группа (n = 24) Control group (n = 24)	p
Муж. пол, n (%) Male, n (%)	44 (62,9)	13 (54,2)	0,09
Возраст, лет Age, years	61,0 (57,0; 64,2)	58,5 (53,75; 61,0)	0,078
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	28,0 (25,0; 32,25)	24,4 (21,2; 25,7)	< 0,001
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg	130,0 (115,0; 140,0)	120,0 (105,0; 130,0)	0,042
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg	80,0 (80,0; 85,0)	80,0 (79,0; 80,0)	0,225
ЧСС, уд/мин Heart rate, bpm	68,0 (63,0; 76,0)	70,0 (68,0; 78,0)	0,218
Курение, n (%) Smoking, n (%)	16 (22,9)	5 (22,7)	0,837
Артериальная гипертензия, n (%) Hypertension, n (%)	64 (91,4)	1 (4,2)	< 0,001
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	17 (24,3)	1 (4,2)	0,031
Тревожность, n (%) Anxiety, n (%)	21 (30,0)	5 (20,8)	0,730
Депрессия, n (%) Depression, n (%)	14 (21,4)	1 (4,2)	0,042
Терапия статинами, n (%) Statins usage, n (%)	57 (81,4)	–	–
Глюкоза крови, ммоль/л Fasting blood glucose, mmol/L	6,10 (5,35; 7,8)	5,25 (5,05; 5,4)	< 0,001
ОХС, ммоль/л TC, mmol/L	4,5 (3,58; 5,19)	5,47 (5,42; 5,67)	0,008
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	1,3 (0,91; 1,18)	0,67 (0,59; 1,01)	0,002
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL-C, mmol/L	1,16 (1,01; 1,4)	1,64 (1,28; 1,95)	0,002
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL-C, mmol/L	2,6 (1,98; 3,21)	3,37 (3,13; 3,68)	0,01

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Note: BMI – body mass index, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR, bpm – heart rate, beats per minute, TC – Total cholesterol, TG – Triglyceride, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol.

Критерии включения: стабильная стенокардия II–IV функционального класса (ФК) по Канадской классификации, показания для проведения диагностической КАГ. В исследование не включались пациенты, перенесшие ОКС в течение последних 6 мес., больные с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, онкологическими, иммунными и воспалительными заболеваниями.

Всем больным проводились клинико-лабораторные и инструментальные обследования в соответствии со стандартами диагностики ИБС, учитывались факторы риска. В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определялось содержание ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α с применением наборов Вектор-БЕСТ (Россия). Количественная оценка содержания цитокинов в сыворотке крови выражалась в пг/мл.

КАГ выполнялась по стандартной методике с использованием ангиографической установки Philips Allura Xper FD 20. Анализ ангиограмм осуществлялся с помощью программного обеспечения Xcelera (Philips, Нидерланды). При анализе данных учитывались локализация, степень сужения и количество пораженных КА. Обструктивным стенозом считалось сужение диаметра $\geq 50\%$ просвета основных артерий и/или ствола левой КА.

Тяжесть коронарного атеросклероза оценивалась с помощью ангиографической шкалы Gensini (GS). Подсчет баллов по шкале GS проводился с учетом степени стеноза КА, локализации и количества пораженных КА. Индекс GS рассчитывался как сумма произведений тяжести каждого стеноза, выраженного в баллах, умноженного на коэффициент, рассчитанный для каждого сегмента КА [9].

Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013), одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 10 от

28.12.2020 г.). Все обследуемые подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программного обеспечения IBM SPSS STATISTICS 26.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Количественные переменные представлены как $Me (Q_1; Q_3)$ где Me – медиана, Q_1 – нижний квартиль, Q_3 – верхний квартиль, так как большинство количественных показателей имели значения, отличные от нормального распределения. Качественные показатели описывались абсолютными (n) и относительными (в %) частотами. При сравнении трех независимых выборок количественных показателей использовался критерий Краскела – Уоллиса, для попарных апостериорных сравнений групп – критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Различия между качественными показателями оценивались по критерию χ^2 Пирсона.

Связь между уровнями цитокинов и тяжестью поражения КА оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для анализа вклада возможных предикторов тяжелого обструктивного атеросклероза применялся логистический регрессионный анализ. Пороговый уровень статистической значимости при проверке гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

У всех обследованных пациентов выявлены обструктивные стенозы КА, при этом индекс GS варьировал от 8 до 198 баллов, медиана составила 38,00 (23,5; 84,0) баллов. Поражение в бассейне одной артерии (медиана GS 15,0 баллов) выявлено у 22 больных, двух КА (GS 39,0 баллов) – у 24 пациентов и трех КА (GS 80,0 баллов) – у 24 больных (табл. 2).

Таблица 2. Соотношение между степенью стеноза коронарной артерии, тяжестью коронарного атеросклероза по шкале Gensini и количеством пораженных сосудов

Table 2. The relationship between the degree of coronary artery stenosis with lesion severity according Gensini score and the number of vessel diseases

Степень стеноза КА, % Degree of artery stenosis, %	Индекс Gensini (баллы), $Me (Q_1; Q_3)$ Gensini score (points), $Me (Q_1; Q_3)$			
	38,0 (23,5; 84,0)	15,0 (12,0; 26,0)	39,0 (26,5; 78,0)	80,0 (65,0; 120,0)
	Основная группа ($n = 70$) Study group ($n = 70$)	1-сосудистое поражение ($n = 22$) 1-vessel lesion ($n = 22$)	2-сосудистое поражение ($n = 24$) 2-vessel lesion ($n = 24$)	3-сосудистое поражение ($n = 24$) 3-vessel lesion ($n = 24$)
50–70	3 (4,3%)	3 (13,6%)	–	–
71–90	46 (65,7%)	18 (81,9%)	15 (62,5%)	13 (54,2%)
≥ 91	21 (30,0%)	1 (4,5%)	9 (37,5%)	11 (45,8)

Согласно результатам КАГ с учетом медианы индекса Gensini (38 баллов), сформированы группы наблюдения: 1-я группа – пациенты с умеренным поражением КА ($n = 32$), индекс GS составлял 8–37 баллов; 2-я группа – с тяжелым поражением ($n = 38$), у которых индекс GS ≥ 38 баллов. Группу контроля (3-я группа) составили здоровые добровольцы ($n = 24$). По клинико-лабораторным показателям 1-я и 2-я группы отличались по статусу курения и наличию депрессивных расстройств. В группе с тяжелым поражением КА количество бросивших курить было больше (48,6 против 21,2%, $\chi^2 = 5,719$; $p = 0,024$,

у больных с умеренным атеросклерозом чаще встречались депрессивные расстройства (27,3 против 13,5%, $\chi^2 = 4,63$; $p = 0,032$).

Сравнительная оценка цитокинового профиля у обследованных представлена в таблице 3. У больных с умеренным поражением КА (1-я группа) относительно контроля выявлено повышенные уровни ФНО- α ($p < 0,001$) и пониженные – ИЛ-4 ($p < 0,001$). 1-я и 3-я группы статистически не различались по содержанию ИЛ-6 ($p = 0,482$), ИЛ-2 ($p = 0,096$) и ИЛ-10 ($p = 0,085$).

Таблица 3. Уровни цитокинов в сыворотке крови обследуемых, *Me* (Q_1 ; Q_3)

Table 3. Serum cytokine levels of patients in each group, *Me* (Q_1 ; Q_3)

Цитокины, пг/мл Cytokines, pg/ml	1-я группа, GS = 8–37 (n = 32) Moderate CAD group (n = 32)	2-я группа, GS ≥ 38 (n = 38) Severe CAD group (n = 38)	3-я группа, контроль (n = 24) Control group 1 (n = 24)	Критерий Краскела Уоллиса Kruskal – Wallis test p-value	Критерий Манна – Уитни Mann – Whitney U test p-value
ИЛ-2 IL-2	2,26 (2,15; 2,42)	2,25 (2,13; 2,38)	2,51 (2,27; 2,56)	0,003	$p_{1-2} = 0,643$ $p_{1-3} = 0,096$ $p_{2-3} = 0,002$
ИЛ-4 IL-4	1,91 (1,77; 2,18)	2,0 (1,86; 2,10)	3,21 (2,57; 3,53)	< 0,001	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ИЛ-6 IL-6	4,72 (4,21; 5,28)	5,72 (5,34; 6,47)	4,55 (4,16; 5,59)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,482$ $p_{2-3} < 0,001$
ИЛ-10 IL-10	4,91 (4,36; 5,33)	4,81 (4,24; 5,86)	5,34 (4,64; 6,67)	0,085	–
ФНО-α TNF-α	2,94 (2,49; 3,35)	2,89 (2,68; 3,51)	2,23 (2,06; 2,74)	< 0,001	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ИЛ-6/ИЛ-10 IL-6/IL-10	0,98 (0,83; 1,12)	1,29 (0,90; 1,43)	0,89 (0,72; 1,14)	0,005	$p_{1-2} = 0,014$ $p_{1-3} = 0,877$ $p_{2-3} = 0,009$
ФНО-α/ИЛ-10 TNF-α/IL-10	0,56 (0,48; 0,69)	0,59 (0,49; 0,72)	0,38 (0,33; 0,52)	< 0,001	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Примечание: ИЛ-2 – интерлейкин 2, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа.

Note: IL-2 – interleukin 2, TNF-α – tumor necrosis factor alpha.

В группе больных с тяжелым поражением КА (2-я группа) наблюдалась повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов ФНО-α ($p < 0,001$) и ИЛ-6 ($p < 0,001$) относительно контроля. Уровень ИЛ-2 и ИЛ-4 в сыворотке крови оказался ниже контрольных показателей ($p = 0,002$; $p < 0,001$ соответственно). Содержание ИЛ-10 статистически значимо не отличалось от группы контроля ($p = 0,085$).

При сравнительном анализе цитокинового профиля 1-й и 2-й групп выявлено увеличение концентрации ИЛ-6 у больных с тяжелым поражением КА ($p = 0,001$).

Известно, что иммунновоспалительный статус определяется балансом про- и противовоспалительных цитокинов, который оценивается с помощью цитокиновых индексов (ЦИ). Несмотря на то, что уровень ИЛ-10 статистически значимо не отличался между группами, его использование в анализе ЦИ имело диагностическое значение. Определение соотношений ИЛ-6/ИЛ-10 и ФНО-α/ИЛ-10 показало доминирование воспалительных цитокинов с увеличением степени поражения КА. У пациентов с тяжелым поражением КА индекс ИЛ-6/ИЛ-10 превышал показатель в группе пациентов с умеренным поражением и контроля ($p = 0,014$; $p = 0,009$ соответственно). Значение показателя ФНО-α/ИЛ-10 было повышено в 1-й и 2-й группах по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Статистически значимых различий этого показателя между пациентами с умеренным и тяжелым поражением КА не выявлено ($p = 1,0$).

Таким образом, у больных с умеренным и тяжелым поражением КА выявлены общие и отличительные осо-

бенности продукции цитокинов. Повышение провоспалительного ФНО-α и понижение противовоспалительного ИЛ-4 наблюдалось независимо от степени атеросклеротического повреждения сосудов. Для пациентов с тяжелым поражением КА характерным явилось увеличение провоспалительного ИЛ-6 и соотношения ИЛ-6/ИЛ-10.

Непараметрический корреляционный анализ выявил прямую умеренную связь между показателями GS и уровнем ИЛ-6 ($r = 0,467$; $p < 0,001$), умеренную прямую – с ИЛ-6/ИЛ-10 ($r = 0,346$; $p = 0,003$). Степень стеноза ассоциировалась с ИЛ-6 (связь прямая умеренная, $r = 0,381$; $p = 0,001$). Наблюдалась прямая слабая связь между количеством пораженных КА и ИЛ-6 ($r = 0,295$, $p = 0,013$). Корреляционных связей между этими параметрами КАГ и другими цитокинами не выявлено.

При построении модели бинарной логистической регрессии (зависимая переменная – номера 1-й и 2-й групп, независимые переменные – ИЛ-6 и ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10) было выявлено, что предиктором тяжелого коронарного атеросклероза является только ИЛ-6. Его повышенная экспрессия увеличивает шансы выявления тяжелого поражения КА более чем в 3,5 раза (ОШ = 3,836; 95% ДИ 1,8 – 8,177; $p < 0,001$). ROC-анализ модели логистической регрессии показал, что площадь под кривой (area under the curve, AUC) составила 0,767 (95% ДИ 0,765 – 0,879; $p < 0,001$), указывая на хорошее качество модели (рис. 1). Пороговое значение ИЛ-6 составило 5,19 пг/мл, чувствительность и специфичность метода выявления тяжелого поражения КА достигли 75,0 и 70,0 % соответственно.

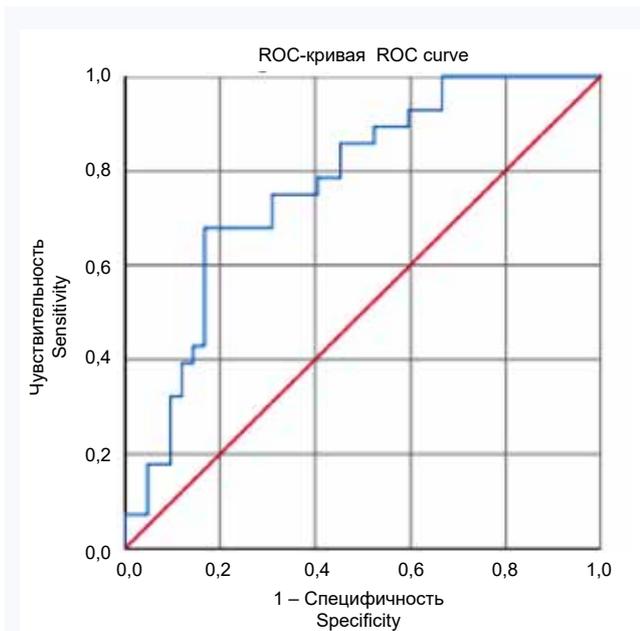


Рис. 1. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели ИЛ-6 прогноза тяжелого коронарного атеросклероза

Fig. 1. ROC curve of the IL-6 logistic regression model for the prognosis of severe coronary artery atherosclerosis

Обсуждение

В настоящее время иммунные и воспалительные механизмы, участвующие в процессе атерогенеза, до конца не изучены. Поскольку воспаление играет ключевую роль в прогрессировании и дестабилизации атеросклеротических бляшек, что связано с развитием сердечно-сосудистых осложнений, изучение цитокинов не теряет своей актуальности. В проведенном исследовании для оценки степени поражения коронарного русла у больных ИБС использовали ангиографическую шкалу GS, которая позволила определить больных с умеренным и тяжелым поражением. С учетом тяжести коронарного атеросклероза оценивался цитокиновый статус. У больных стабильной ИБС наблюдалось увеличение провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и понижение уровней ИЛ-2, ИЛ-4.

Аналогичные результаты были получены в ранее проведенном исследовании [10]. У больных стабильной стенокардией были выявлены низкие концентрации противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10 и повышенные концентрации провоспалительных цитокинов. При этом от стенокардии II ФК к IV ФК отмечено прогрессирующее понижение противовоспалительных цитокинов. В настоящем исследовании также наблюдалась пониженная экспрессия ИЛ-4, однако уровень ИЛ-10 хотя и был снижен, но не достиг статистической значимости. Известно, что ИЛ-10 и ИЛ-4 играют основную роль в регуляции адаптивных иммунных реакций. Снижение их уровней свидетельствует об угнетении защитной функции иммунной системы у больных с хроническим воспалением.

Выявленное пониженное содержание ИЛ-2 у больных с тяжелым коронарным атеросклерозом указывает на нарушения в системе Т-регуляторных клеток, ответственных за ингибирование воспаления и уменьшение атеросклероза [11]. Интерлейкин-2 играет ключевую роль

в иммунном гомеостазе и участвует в развитии и стабильности Т-регуляторных клеток [11]. Данная гипотеза явилась основанием для проведения исследований *LILACS* и *IVORY*, в котором пациентам со стабильной ИБС вводились низкие дозы ИЛ-2 с целью увеличения Т-регуляторных клеток и, соответственно, уменьшения воспалительной реакции сосудов [12, 13].

В литературе представлено множество исследований, подтверждающих роль ИЛ-6 и ФНО- α в развитии атеросклероза [7, 10]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов выявлены и в настоящем исследовании. Согласно некоторым авторам, повышенное содержание ФНО- α в сыворотке крови наблюдается как на ранних стадиях развития атеросклероза, так и при тяжелом поражении сосудов [14]. Уровень ФНО- α является независимым биомаркером тяжести раннего атеросклероза, а его наиболее высокие уровни обнаружены у пациентов со стенокардией III–IV ФК [10].

Рядом авторов показано, что повышенная концентрация ИЛ-6 связана с сердечно-сосудистым риском [15, 16]. По данным исследования *STABILITY*, в котором участвовали 14 611 пациентов со стабильной ИБС, ИЛ-6 был независимо связан с риском развития неблагоприятных коронарных событий, сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и смертностью от онкологии [16]. В настоящей работе у лиц с умеренным поражением сосудов ИЛ-6 не отличался от контроля, статистически значимо он был повышенным у больных с тяжелым атеросклерозом. Выявлена прямая ассоциация между уровнем ИЛ-6 и показателями GS, степенью стеноза и количеством поврежденных артерий. При возрастании индекса GS уровень ИЛ-6 увеличивался. Логистический регрессионный анализ показал, что шансы выявления тяжелого атеросклероза увеличиваются более чем 3,5 раза у больных ИБС с высокими уровнями ИЛ-6. Результаты указывают на прогностическое значение ИЛ-6, который является маркером тяжелого поражения КА. Повышение данного цитокина, возможно, связано с нестабильностью атеросклеротической бляшки.

Подтверждение этой гипотезы продемонстрировано в исследовании С. Lai и соавт. Более высокий уровень ИЛ-6 выявлен у больных с мягкими бляшками в сравнении с группой больных с кальцинированными бляшками, которые идентифицировали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии [17].

В исследовании при оценке иммунного статуса использовали ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10 и ФНО- α /ИЛ-10, которые показали преобладание воспалительного над противовоспалительным компонентом иммунной системы у больных ИБС. Результаты сопоставимы с исследованием R. Kumagi и соавт., в котором индекс ФНО- α /ИЛ-10 был выше у больных стабильной ИБС относительно контроля, а повышенные уровни ФНО- α и пониженные ИЛ-10 указывали на развитие атеросклероза сосудов [18]. По данным О.В. Хлыновой и соавт., дисбаланс ИЛ-6/ИЛ-10 и ФНО- α /ИЛ-10 также был связан с нарастанием степени коронарного атеросклероза у больных с ОКС [19].

По результатам работы была построена модель логистической регрессии и проведен ее ROC-анализ, который показал хорошую прогностическую значимость ИЛ-6 для выявления больных с тяжелым поражением КА. ИЛ-6, находящийся выше значения 5,19 пг/мл, у больных стабильной ИБС ассоциирован с повышенной вероятностью

распространенного атеросклеротического поражения КА. Тем не менее для стратификации пациентов высокого риска необходимы дополнительные исследования с учетом биомаркеров неоваскуляризации атеросклеротических бляшек и других факторов.

Заключение

Для стабильного течения ИБС характерно повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, понижение регуляторного ИЛ-2 и противовоспалительного ИЛ-4. С прогрессированием атеросклеротического

поражения КА цитокиновый дисбаланс увеличивается. У пациентов с тяжелым поражением КА увеличивается секреция ИЛ-6 и нарастает провоспалительный потенциал крови, о чем свидетельствует ИЛ-6/ИЛ-10. С повышением уровня ИЛ-6 шансы выявления тяжелого обструктивного коронарного атеросклероза увеличиваются в 3,5 раза. При стабильной ИБС определение сыровоточного содержания ИЛ-6, наряду с другими методами диагностики, позволяет идентифицировать пациентов с тяжелым поражением коронарных сосудов с хорошей прогностической точностью.

Литература / References

1. Libby P., Hansson G.K. From focal lipid storage to systemic inflammation: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(12):1594–1607. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.061.
2. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C. et al. CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(12):1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
3. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(26):2497–2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388.
4. Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T.S.J. et al. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1838–1847. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372.
5. Omer W., Naveed A.K., Khan O.J., Khan D.A. Role of cytokine gene score in risk prediction of premature coronary artery disease. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2016;20(11):685–691. DOI: 10.1089/gtmb.2016.0108.
6. Шаленкова М.А., Мухаметова Э.Т., Михайлова З.Д. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина.* 2013;91(11):14–20. [Shalenkova M.A., Muhametova E.T., Mihajlova Z.D. The role of markers of necrosis and inflammation in the prediction of acute forms of coronary heart disease. *Clinical Medicine.* 2013;91(11):14–20. (In Russ.)].
7. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013;1(10):4–19. [Arabidze G.G. Clinical immunology of atherosclerosis from theory to practice. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2013;1(10):4–19. (In Russ.)].
8. Sepehri Z.S., Masoomi M., Ruzbehi F., Kiani Z., Nasiri A.A., Khan F. et al. Comparison of serum levels of IL-6, IL-8, TGF- β and TNF- α in coronary artery diseases, stable angina, and participants with normal coronary artery. *Cell Mol. Biol. (Noisy-legrand).* 2018;64(5):1–6. DOI: 10.14715/cmb/2018.64.5.1.
9. Gensini G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1983;51(3):606. DOI: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2.
10. Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Карамова И. М., Закирова А. Н., Оганов Р.Г. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2007;3(2):16–19. [Zakirova N.E., Khafizova N.Kh., Karamova I.M., Zakirova A.N., Oganov R.G. Immunoinflammatory response in ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2007;3(2):16–19. (In Russ.)]. URL: <https://www.rpcardio.com/jour/article/view/405/424> (12.01.2023).
11. Foks A.C., Frodermann V., ter Borg M., Habets K.L., Bot I., Zhao Y. et al. Differential effects of regulatory T cells on the initiation and regression of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011;218(1):53–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.029.
12. Zhao T.X., Kostapanos M., Griffiths C., Arbon E.L., Hubsch A., Kaloyirou F. et al. Low-dose interleukin-2 in patients with stable ischemic heart disease and acute coronary syndromes (LILACS): protocol and study rationale for a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *BMJ Open.* 2018;8(9):e022452. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022452.
13. Sripranjan R., Zhao T.X., Tarkin J., Hubsch A., Helmy J., Vamvaka E. et al. Low-dose interleukin 2 for the reduction of vascular inflammation in acute coronary syndromes (IVORY): protocol and study rationale for a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *BMJ Open.* 2022;12(10):e062602. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-062602.
14. Poredos P., Spirkoska A., Lezaic L., Mijovski M.B., Jezovnik M.K. Patients with an inflamed atherosclerotic plaque have increased levels of circulating inflammatory markers. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017;24(1):39–46. DOI: 10.5551/jat.34884.
15. Stewart L.K., Nordenholz K.E., Courtney M., Kabrhel C., Jones A.E., Rondina M.T. et al. Comparison of acute and convalescent biomarkers of inflammation in patients with acute pulmonary embolism treated with systemic fibrinolysis vs. placebo. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2017;28(8):675–680. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000669.
16. Held C., White H.D., Stewart R.A.H., Budaj A., Cannon C.P., Hochman J.S. et al. STABILITY Investigators. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and c-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: experiences from the STABILITY (Stabilization of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy). *Trial. J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(10):e005077. DOI: 10.1161/JAHA.116.005077.
17. Lai C.L., Ji Y.R., Liu X.H., Xing J.P., Zhao J.Q. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2011;124(16):2452–2456.
18. Kumari R., Kumar S., Ahmad M.K., Singh R., Pradhan A., Chandra S. et al. TNF- α /IL-10 ratio: An independent predictor for coronary artery disease in North Indian population. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018;12(3):221–225. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.09.006.
19. Хлынова О.В., Шишкина Е.А., Абгарян Н.И. Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(3):2316. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2316. [Khlynova O.V., Shishkina E.A., Abgaryan N.I. Cytokine status in patients with myocardial infarction as a possible predictor of coronary atherosclerosis severity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2316. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2316.

Информация о вкладе авторов

Атамас О.В.— сбор данных, проведение клинического исследования, анализ результатов исследования, написание статьи, окончательное утверждение текста статьи.

Антонюк М.В.— формирование концепции и дизайна исследования, анализ результатов исследования, окончательное утверждение текста статьи.

Information on author contributions

Atamas O.V.— data collection of the clinical trial, analysis of study results, writing the article, and final approval of the manuscript for publication.

Antonyuk M.V.— study concept and design, analysis of study results, and final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Атамась Ольга Владимировна, аспирант, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; врач-кардиолог, Дальневосточный федеральный университет, Медицинский центр. ORCID 0000-0002-2623-7183.

E-mail: atamas.ov@dvfu.ru.

Антонюк Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения. ORCID 0000-0002-2492-3198.

E-mail: antonjukm@mail.ru.

 **Атамась Ольга Владимировна**, e-mail: atamas.ov@dvfu.ru.

Information about the authors

Olga V. Atamas, Graduate Student, Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; MD, Cardiologist, Far Eastern Federal University, Medical Center. ORCID 0000-0002-2623-7183.

E-mail: atamas.ov@dvfu.ru.

Marina V. Antonyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment. ORCID 0000-0002-2492-3198.

E-mail: antonjukm@mail.ru.

 **Olga V. Atamas**, e-mail: atamas.ov@dvfu.ru.

Поступила 28.12.2022

Received December 28, 2022