

РАННИЕ МАРКЕРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС, СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

EARLY MARKERS OF AN UNFAVORABLE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE, STABLE ANGINA PECTORIS AFTER STENTING OF CORONARY VESSELS

**E. Markelova
A. Semenikhin
A. Kostyushko**

Summary. Diseases of the circulatory system currently occupy a leading position in mortality in the developed countries of the world. Percutaneous coronary intervention (PCI) is a modern type of surgical intervention on a working heart, performed in the conditions of X-ray surgery, for the treatment of coronary artery disease. One of the main problems of modern endovascular surgery is restenosis, repeated narrowing of more than 50% in the area of the previously implanted stent, which can be regarded as an unfavorable outcome of surgical treatment. According to foreign and domestic sources, the incidence of restenosis inside the stent is 5–18.4%. The search and study of early markers of an unfavorable outcome in patients with coronary artery disease, stable angina after coronary artery stenting can improve their duration and quality of life, as well as reduce the economic costs of treatment of this category of patients.

Keywords: Cytokines, growth factors, MMP and their inhibitors, coronary heart disease, stable angina pectoris, PCI, restenosis.

Маркелова Елена Владимировна

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Владивосток*

Семенихин Андрей Анатольевич

*Врач-специалист по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, аспирант, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток
andsema@mail.ru*

Костюшко Анна Валерьевна

*К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Владивосток*

Аннотация. Болезни системы кровообращения в настоящее время занимают лидирующую позицию по смертности в развитых странах мира. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — современный вид хирургического вмешательства на работающем сердце, выполняемое в условиях рентгено-операционной, для лечения ИБС. Одной из основных проблем современной эндоваскулярной хирургии является рестеноз, повторное сужение более 50% в зоне ранее имплантированного стента, что может расцениваться, как неблагоприятный исход оперативного лечения. Согласно зарубежным и отечественным источникам, частота развития рестеноза внутри стента составляет 5–18,4%. Поиск и изучение ранних маркеров неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС, стабильная стенокардия после стентирования коронарных артерий может улучшить их продолжительность и качество жизни, а также снизить экономические затраты на лечение данной категории больных.

Ключевые слова: цитокины, факторы роста, ММП и их ингибиторы, ИБС, стабильная стенокардия, ЧКВ, рестеноз.

Болезни системы кровообращения в настоящее время занимают лидирующую позицию по смертности в развитых странах мира. В Российской Федерации смертность от болезней системы кровообращения составляет 573,6 случаев на 100 тыс. населения (~ 841729 в год) [4]. Ишемической болезни сердца (ИБС) отводится ведущая роль в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Стоит отметить, что 42% от всех умерших в результате ИБС находились в трудоспособном возрасте. Больные с установленным диагнозом ста-

бильной стенокардии умирают в 2 раза чаще, чем лица без этого заболевания. ИБС — поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям. Главной причиной органического поражения считается эндотелиальную дисфункцию с развитием атеросклеротической бляшки в русле коронарной артерии. К функциональным изменениям относят спазм сосудов и внутрисосудистый тромбоз. Наиболее распространенная форма ИБС — стабильная стенокардия напряжения, которая в свою очередь подразделяется на IV функци-

ональных класса по Канадской классификации [2]. Золотым стандартом диагностики ИБС на сегодняшний день является коронарография, которая в свою очередь позволяет оценить не только характер и степень поражения коронарного русла, но и помочь в выборе дальнейшей тактики оперативного лечения. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — современный вид хирургического вмешательства на работающем сердце, выполняемое в условиях рентгенооперационной, для лечения ИБС. Количество центров рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения в РФ на 2019 год составило 367, выполнивших 334972 ЧКВ [1]. Одной из основных проблем современной эндоваскулярной хирургии является рестеноз, повторное сужение более 50% в зоне ранее имплантированного стента, что может расцениваться, как неблагоприятный исход оперативного лечения. Согласно зарубежным источникам, частота развития рестеноза внутри стента составляет 5–10% [15]. Недавнее Российское исследование, включавшее 225 пациентов со стабильным течением ИБС, которым было выполнено ЧКВ, показало развитие рестеноза у 18,4% в течении 14,5 мес. [3]. Наличие рестеноза является независимым предиктором сердечной смерти, повторной реваскуляризации целевого поражения и поздним тромбозом стента [6].

В последние годы активно ведется разработка прогностической оценки маркеров воспаления, которые могли бы служить ранними индикаторами появления поражений в коронарном русле и патологии в стенке [5]. Поиск и изучение ранних маркеров неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС, стабильная стенокардия после стентирования коронарных артерий может улучшить их продолжительность и качество жизни, а также снизить экономические затраты на лечение данной категории больных.

Цель исследования

Выявить и определить пороговые значения ранних маркеров неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС, стабильная стенокардия после стентирования коронарных артерий.

Материалы и методы. В рамках данного исследования нами было обследовано 98 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия 2–3 ФК, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство. Больные были разделены на две основные группы: 1-я — с гладким послеоперационным течением (79 пациентов) и 2-я — с неблагоприятным исходом (рестеноз) после ЧКВ (19 пациентов).

В качестве биологического материала для иммунологических проб нами использовалась венозная кровь.

У всех пациентов производился забор венозной крови до ЧКВ, на 1-е и 3-е сутки после выполненного оперативного вмешательства. Все пациенты через 1 год приглашались в клинику для контрольного обследования и выполнения коронарографии. Группа контроля была сформирована из 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Для данной группы забор биологического материала осуществлялся однократно.

Оценка уровня содержания цитокинов в сыворотке крови методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа согласно прилагаемых инструкций. Определение уровня цитокинов с провоспалительными (ИЛ-1 β , ФНО- α , ФНО- β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИФН- γ) и с преимущественно противовоспалительными функциями (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), факторов роста (ТФР- α , ТФР- β 1, ТФР- β 2, VEGF) и показателей, влияющих на состояние межклеточного матрикса (ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ММП-9/ТИМП-1) проводили с помощью специфических реактивов фирмы «R&D Diagnostic. Inc» (США). Расчеты количества цитокинов, металлопротеиназ и их ингибиторов проводились путем построения калибровочной кривой, используя компьютерную программу. Количество отображалось в пг/мл, нг/мл. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивалась по методу Уилкоксона-Манна-Уитни. Были построены прогностические модели, включившие в себя те цитокины, концентрации которых статистически значимо отличались в группах исследования по развитию неблагоприятного исхода в послеоперационном периоде. Проведены множественные логистические регрессионные анализы факторов риска развития осложнений раннего периода после ЧКВ и тестирование комплекса потенциальных маркеров и их концентраций на чувствительность и специфичность с помощью построения ROC кривых и определения их площади под кривой (от англ. AUC –area under curve).

Результаты и их обсуждение

В ряде научных работ была продемонстрирована ассоциация повышенной концентрации ФНО- α на фоне интервенционных вмешательств на коронарных артериях с развитием осложнений [9]. В то время как работе Ya. Ueki, (2016) было обнаружено, что эндоваскулярное вмешательство значительно увеличивает уровни ИЛ-6, хемоаттрактантного белка моноцитов (MCP-1) и ФНО- α , однако, данный эффект не связан с более высокой частотой рестеноза внутри стента [14]. Следует отметить, что ФНО- β , также, как и ФНО- α играет роль одного из основных регуляторов воспалительного ответа, способных влиять на интенсивность образования неинтимы, процесса, лежащего в основе рестеноза у пациентов с интервенционными вмешательствами [10, 12]. Не смотря на наличие ряда статей, подтверждающих роль ИЛ-8 в развитии по-

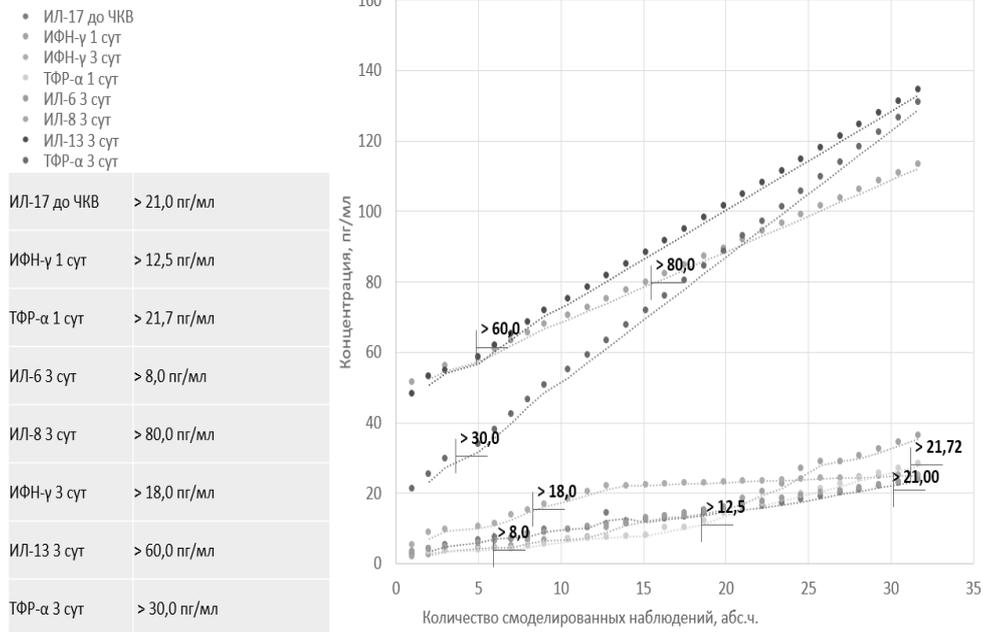


Рис. 1. Пороговые концентрации цитокинов в прогнозировании риска развития осложнений раннего периода после ЧКВ.

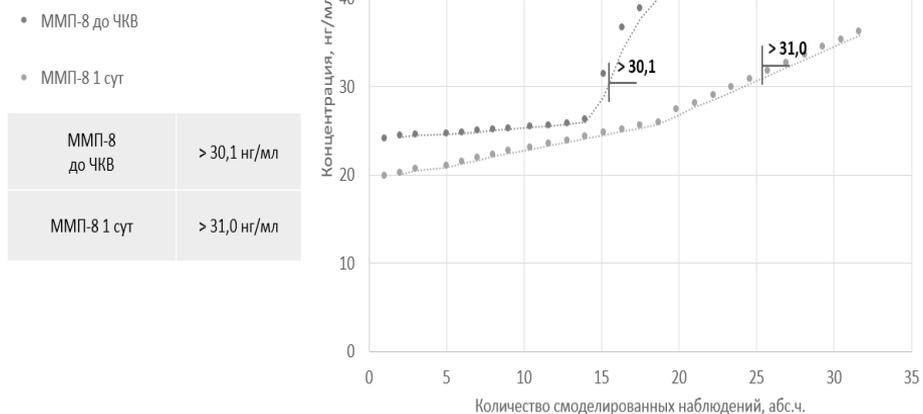
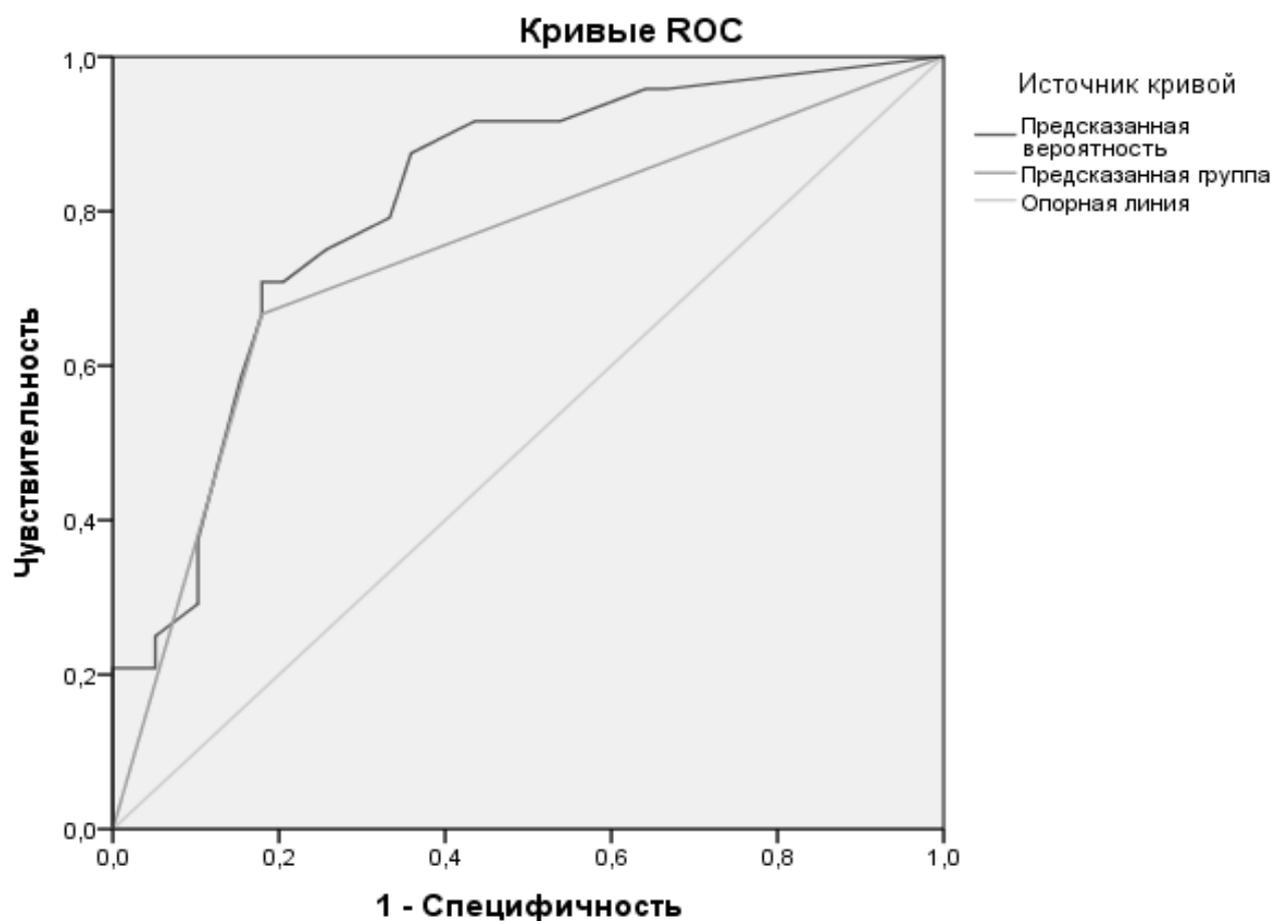


Рис. 2. Пороговые концентрации показателей ММП в прогнозировании риска развития осложнений раннего периода после ЧКВ.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис. 3. РОК кривая диагностической точности факторов риска развития осложнений послеоперационного периода до ЧКВ.

стинтервенционных осложнений остается неясным референсный диапазон, который мог бы применяться для определения прогноза после ЧКВ [7]. Согласно данным работы G. Cheng и соавт. (2009), ИЛ-17 может быть важным фактором в образовании неоинтимы и рестенозе после вызванного транслюминальной баллонной ангиопластикой сосудистого ремоделирования [8]. Взаимосвязь повышенной концентрации ИФН- γ и сосудистого ремоделирования является дискуссионной, не смотря на некоторые связи, обнаруженные в предыдущих исследованиях [11]. Роль ИЛ-13 в развитии рестеноза двояка, вероятно, она может быть обусловлена его ингибирующей активностью на высвобождение воспалительных цитокинов в ответ на окислительный стресс и механическое повреждение интимы с одной стороны, а с другой — следует учитывать профиброгенные свойства, заключающиеся в поляризации макрофагов в M2a направлении, тем самым способствуя продукции факторов роста, а также индукции экспрессии фибробластами TGF- β , которые, в свою очередь,

стимулируют синтез коллагена [13]. Не смотря на большие предпосылки для изучения роли ТФР- α в развитии атеросклероза и реакций стенки сосуда на воспаление, вызванное введением стента, на сегодняшний день нет доступных научных работ по изучению концентрации ТФР- α в сыворотке крови пациентов со стабильной стенокардией до и после проведения ЧКВ. На сегодняшний день, металлопротеиназы и их ингибиторы являются предметом исследования многих ученых, однако их роль при различных заболеваниях значительно варьирует.

У пациентов со стабильной стенокардией зарегистрировано повышение в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ФНО- β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИФН- γ) до ЧКВ и сохранение высоких значений до третьих суток мониторинга в раннем послеоперационном периоде всех исследованных цитокинов со значительным увеличением ИЛ-6 и ИЛ-8 в первые сутки после вмешательства и достижения максимальных зна-

чений на третьи сутки после ЧКВ. В группе с осложнениями (рестенозом) после ЧКВ ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИФН- γ были повышены ($p < 0,001$; $p < 0,04$) до и на первые сутки после ЧКВ, на третьи сутки после вмешательства показатели ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИФН- γ сохраняли высокие значения ($p < 0,001$; $p < 0,04$).

Установлен высокий уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 у пациентов со стабильной стенокардией по сравнению с контрольной группой до ЧКВ ($p < 0,001$), в то время как ИЛ-10 не отличался от референсных значений. В группе с осложнениями после ЧКВ ИЛ-13 до ЧКВ и первые сутки после ($p < 0,001$), а на третьи сутки: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 были выше по сравнению с группой без осложнений ($p < 0,001$).

У пациентов со стабильной стенокардией в период до оперативного вмешательства и на протяжении первых трех суток после интервенции зарегистрировано повышение ТФР- α ($p < 0,00$), в особенности, в группе с осложнённым течением. Определен дефицит ТФР- β 2 и VEGF до оперативного вмешательства, на первые и третьи сутки после интервенции, по сравнению с контролем, но в группе пациентов с осложненным течением установлено относительное повышение их уровня по сравнению с группой гладкого течения в первые трое суток после ЧКВ.

Зарегистрировано, что ММП-8 ($p < 0,01$; $p < 0,001$) и ТИМП-1 ($p < 0,05$; $p < 0,001$) были достоверно выше цифр контроля на всех этапах исследования, содержание ТИМП-2 и комплекса ММП-9/ТИМП-1 не достигало референсных величин ($p < 0,001$; $p < 0,05$). У пациентов с рестенозом определен высокий уровень ММП-8, как до ЧКВ, так и на первые сутки после вмешательства ($p < 0,001$), содержание ММП-9 оставалось в пределах референсных значений. В группе с благоприятным исходом после интервенции уровни ММП-2 и ТИМП-1 до ЧКВ ($p < 0,05$) и ММП-2 ($p < 0,01$) на третьи сутки после ($p < 0,01$) вмешательства были достоверно выше, чем в группе с рестенозом после ЧКВ.

На рисунке 1, 2 проиллюстрированы пороговые концентрации, при достижении которых значение маркера можно считать критическим и предпринимать допол-

нительные лечебные и диагностические мероприятия, наряду с мониторингом осложнений. Пациент с превышением пороговых концентраций должен быть отнесен к группе риска развития осложнений после ЧКВ.

После процедуры регрессионного анализа, нами было проведено тестирование комплекса потенциальных маркеров и их концентраций на чувствительность и специфичность с помощью построения РОК кривых и определения их площади под кривой (от англ. AUC – area under curve). Комплексное влияние изменения концентрации цитокинов ИЛ-17 до ЧКВ, ММП-8 до ЧКВ и 1 сутки, ИФН- γ 1 и 3 сутки, ТФР- α 1 и 3 сутки, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13 на 3 сутки после вмешательства продемонстрировали высокую диагностическую точность для прогнозирования неблагоприятных исходов (AUC = 0,83; $p < 0,01$; чувствительность модели = 89,3%, специфичность 92,1%; очень хорошее качество модели) (Рис. 3)

ВЫВОДЫ

1. Определены наиболее значимые ранние биомаркеры прогнозирования неблагоприятного исхода (рестеноз): до ЧКВ ИЛ-17 ($> 21,0$ пг/мл), ММП-8 ($> 30,1$ нг/мл), на 1-е сутки после ЧКВ ИФН- γ ($> 12,5$ пг/мл), ТФР- α ($> 21,7$ пг/мл), ММП-8 ($> 31,0$ нг/мл) и на 3-е сутки после ЧКВ ИЛ-6 ($> 8,0$ пг/мл), ИЛ-8 ($> 80,0$ пг/мл), ИФН- γ ($> 18,0$ пг/мл), ИЛ-13 ($> 60,0$ пг/мл), ТФР- α ($> 30,0$ пг/мл). Достижение данных пороговых значений может служить предиктором высокого риска развития неблагоприятных исходов (рестеноз) и может быть обоснованием для дополнительных лечебных и диагностических мероприятий, наряду с мониторингом осложнений.
2. Комплексное влияние изменения концентрации цитокинов ИЛ-17 до ЧКВ, ММП-8 до ЧКВ и 1 сутки, ИФН- γ 1 и 3 сутки, ТФР- α 1 и 3 сутки, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13 на 3 сутки после вмешательства продемонстрировали высокую диагностическую точность для прогнозирования неблагоприятных исходов (AUC = 0,83; $p < 0,01$; чувствительность модели = 89,3%, специфичность 92,1%; очень хорошее качество модели).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алесян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2019 год // Эндovasкулярная хирургия. — 2020. — Т. 7, № 2 (Специальный выпуск). — С5–230.
2. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 11. — С. 201–250.
3. Сваровская А.В., Кужелева Е.А., Аржаник А.А., Федюнина В.А., Александренко В.А., Старченко А.Д., Гарганеева А.А. Предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 6. — С. 95–101.

4. Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н., Ускач Т.М., Кондратова Н.В., Арутюнян Г.К., Абугов С.А. Возможность применения новых антиагрегантов у пациентов после проведения планового чрескожного коронарного вмешательства // Эндovasкулярная хирургия. — 2020. — Т. 7, № 1. — С. 14–23.
5. Чазов Е.И., Карпов Ю.А. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей. — М.: Литтерра, 2014. — 758 с.
6. Шумаков Д.В., Шехян Г.Г., Зыбин Д.И. и др. Поздние осложнения чрескожных коронарных вмешательств // РМЖ. — 2020. — № 10. — С. 25–28.
7. Caixeta A.M. et al. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis // Catheterization and Cardiovascular Interventions. — 2007. — Vol. 69. — № 4. — P. 500–507.
8. Cheng G. et al. IL-17 stimulates migration of carotid artery vascular smooth muscle cells in an MMP-9 dependent manner via p38 MAPK and ERK1/2-dependent NF- κ B and AP-1 activation // Cellular and molecular neurobiology. — 2009. — Vol. 29. — № 8. — P. 1161.
9. Kerkmeijer L.S., Tenekecioglu E., Wykrzykowska J.J. Stent thrombosis in patients with drug eluting stents and bioresorbable vascular scaffolds: the feared complication // Polish archives of internal medicine. — 2018. — V. 128. — № 1. — P. 943–950.
10. Koch W. et al. Tumor necrosis factor- α , lymphotoxin- α , and interleukin-10 gene polymorphisms and restenosis after coronary artery stenting // Cytokine. — 2003. — Vol. 24. — № 4. — P. 161–171.
11. Moss J.W.E., Ramji D.P. Interferon- γ : Promising therapeutic target in atherosclerosis // World journal of experimental medicine. — 2015. — V. 5. — № 3. — P. 154.
12. Murat S.N. et al. The relationship between lymphocyte-to-monocyte ratio and bare-metal stent in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. — 2017. — V. 23. — № 3. — P. 235–240.
13. Ramirez G.A. et al. Vascular inflammation in Systemic autoimmunity // Frontiers in immunology. — 2016. — Vol. 7. — 471 p.
14. Ueki Y, Miura T, Miyashita Y, et al. Inflammatory Cytokine Levels After Endovascular Therapy in Patients With Peripheral Artery Disease // Angiology. — 2017. — V. 68. — № 8. — P. 742.
15. Wang Z., Liu C., Fang H. Blood Cell Parameters and Predicting Coronary In-Stent Restenosis // Angiology — 2019. — V. 70. — № 8. — P. 711–718.

© Маркелова Елена Владимировна, Семенихин Андрей Анатольевич (andsema@mail.ru),

Костюшко Анна Валерьевна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»