

СОДЕРЖАНИЕ И РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Михайлова З. Д., Шаленкова М. А., Манюкова Э. Т.

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», 603000 Нижний Новгород

Для корреспонденции: Михайлова Зинаида Дмитриевна — канд. мед. наук; e-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

В исследование включено 172 больных ишемической болезнью сердца (ИБС): 146 больных с острым коронарным синдромом (ОКС), в том числе инфаркт миокарда (ИМ) — у 88, нестабильная стенокардия (НС) — у 58, и 26 больных стабильной стенокардией (СС) II—III функционального класса — у 26. В 1—3-й день госпитализации определяли уровень интерлейкина (ИЛ) 6, 10, натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови и 6-гидроксимелатонина в моче. В исследуемой выборке уровень ИЛ-6, ИЛ-10, NT-proBNP и мелатонина (день) был выше при ОКС, чем при СС. Напротив, уровень мелатонина (ночь) был выше при СС, чем при ОКС. При ОКС без подъема сегмента ST уровень ИЛ-6, ИЛ-10 и мелатонина (ночь) был выше, а NT-proBNP и мелатонина (день), напротив, ниже, чем при ОКС с подъемом сегмента ST. При ИМ уровень ИЛ-6, ИЛ-10, мелатонина (ночь и день) был ниже, а NT-proBNP, напротив, выше, чем при НС. Уровень ИЛ-6, ИЛ-10, мелатонина (день) был выше при неосложненном течении ОКС, а NT-proBNP и мелатонина (ночь), напротив, был выше при осложненном течении ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; интерлейкины; натрийуретический пептид; мелатонин; кардиоваскулярные осложнения.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (2): 47—52.

BIOMARKER CONTENT AND ROLE IN HOSPITAL PERIOD OF ACUTE CORONARY SYNDROME

Mikhailova Z.D., Shalenkova M.A., Manyukova E.T.

City Clinical Hospital No 38, Nizhni Novgorod, Russia

Correspondence to: Zinaida D. Mikhailova — MD, PhD; e-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

The study involved 172 patients with coronary heart diseases (CHD) of whom 146 presented with acute coronary syndrome (ACS) including 88 with myocardial infarction (MI), 58 with unstable angina (UA) and 26 with FC II-III stable angina (SA). Interleukin (IL-6, 10), natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in blood and 6-hydroxymelatonin level in urine were determined on days 1-3 after hospitalization. These daytime values in ACS were higher than in SA whereas the melatonin level at night was higher in SA than in ACS. Patients with ACS in the absence of ST elevation had higher IL and melatonin (night) levels but lower NT-proBNP and melatonin daytime levels than patients with ACS and elevated ST segment. IL-6, 10 and melatonin (night and daytime) levels in MI were lower and NT-proBNP level higher than in UA. IL-6, 10 and melatonin daytime levels increased in uncomplicated ACS while melatonin (night) and NT-proBNP levels were higher in complicated ACS.

Key words: acute coronary syndrome; myocardial infarction; unstable angina; interleukins; natriuretic peptide; melatonin; cardiovascular complications.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (2): 47—52. (In Russian)

По данным Росстата (2013), в России смертность от болезней системы кровообращения в трудоспособном возрасте достигает 32,5%; при этом коэффициент смертности от инфаркта миокарда (ИМ) почти в 10 раз выше у мужчин (26,2), чем у женщин (2,8) [1].

В современной медицинской литературе обсуждается значение различных биологических маркеров [интерлейкины (ИЛ), натрийуретический пептид (NT-proBNP), мелатонин и др.] при ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе у пациентов с кардиоренальным синдромом [2]. Данные о диагностической и прогностической роли повышения уровня некоторых из них (ИЛ, NT-proBNP, мелатонин) при остром коронарном синдроме (ОКС) в отношении осложненного течения заболевания противоречивы [3—7].

В ранее опубликованных работах выявлено повышение уровня ряда провоспалительных цитокинов [8] и снижение уровня противовоспалительных цитокинов, больше при острых формах ИБС и ее осложненном течении [9]. Показана двойственная роль мелатонина, который способен как угнетать, так и стимулировать

иммунную систему [10]. *In vitro* продемонстрировано стимулирующее влияние мелатонина на секрецию и активность некоторых провоспалительных ИЛ, в том числе ИЛ-6 [7, 10—12].

В исследованиях FAST, FRISC II, OPUS-TIMI-16, TIMI II B, GUSTO-IV, ICON и др. установлена диагностическая и прогностическая значимость уровня NT-proBNP, в том числе у больных с ОКС. Показано, что он может служить не только маркером сердечной недостаточности у больных с ОКС, но и показателем распространенности ишемии, что связано с ближайшим и отдаленным прогнозом в отношении выживаемости, развития повторных коронарных событий и сердечной недостаточности [6, 13, 14].

Данные о продукции мелатонина при ИБС, в том числе при ее острых формах, противоречивы. По данным литературы, продукция мелатонина снижена при ИБС, в большей степени при стенокардии покоя, X-стенокардии, ИМ [11, 12, 15—17]. По данным М.Ф. Баллюзек и соавт., уровень мелатонина выше у лиц с метаболическим синдромом в сочетании с ИБС;

при этом выявлена достоверная положительная корреляционная связь уровня мелатонина и наличия гипертрофии левого желудочка, ИБС, а также перенесенного в прошлом ИМ [18].

Цель работы — выявить особенности содержания ИЛ-6 и ИЛ-10, NT-proBNP в крови и мелатонина в моче у больных с ОКС.

Материал и методы

В исследование включено 172 больных ИБС [123 мужчины и 49 женщин, средний возраст 61,5 (54,25; 67,75) года], доставленных в городские «инвазивный» и «неинвазивный» стационары. Основную группу составили 146 больных с ОКС: 52 — с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и 94 — без подъема сегмента ST (ОКСбпST); при наблюдении в клинике ИМ развился у 88 больных, нестабильная стенокардия (НС) — у 58. В группу сравнения включено 26 больных со стабильной стенокардией (СС) II—III функционального класса.

Критериями исключения из исследования было наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) II—III стадии, тяжелой дыхательной и/или почечной и/или печеночной недостаточности, заболеваний эндокринной и/или центральной нервной системы, острых инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований, психических заболеваний. Лиц, не подписавших информированного согласия на участие в исследовании, также исключали. Работа одобрена этическим комитетом учреждения.

Диагноз ОКС, СС устанавливали в соответствии с рекомендациями ВНОК [19]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕПІ (2011). Стадию ХСН и хронической болезни почек определяли в соответствии с Национальными рекомендациями [20, 21].

У всех пациентов в 1—3-й день госпитализации натощак забирали венозную кровь для определения уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск), N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для определения содержания метаболита мелатонина — 6-гидроксимелатонина — в 1—3-й день госпитализации у всех больных собирали мочу с 23 до 8 ч (ночь) и с 8 до 23 ч (день). Анализ выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматограф «Хромос-ЖХ-301», Дзержинск) с использованием твердофазной экстракции на концентрирующих патронах Диапак П, содержащих сверхсшитый полистирол (Purosep-200).

У всех больных выполняли клинический анализ крови и мочи, определяли биохимические показатели в соответствии с общепринятыми стандартами. Инструментальные исследования и лечение пациентов проводили в соответствии с рекомендациями ВНОК [19].

Статистическую обработку осуществляли с помощью специализированного пакета прикладных программ SPSS 17.0. При сравнении групп по значениям

отдельных признаков в несвязанных выборках для сравнения количественных данных применяли *U*-тест Манна—Уитни. Для сравнения зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона. Сравнение дискретных величин проводили с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу; если число случаев в одной из сравниваемых групп было менее 5, применяли двусторонний критерий Фишера (*F*-критерий). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена (*R*). Для описательной статистики рассчитывали средние значения (Ме — медиана) в виде Ме ($P_{25}; P_{75}$), где P_{25} и P_{75} — нижний и верхний квартили, и относительные показатели в процентах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы больных ИБС были сопоставимы по основным характеристикам (табл. 1) — возрасту, полу, данным анамнеза — и различались по частоте ИМ в анамнезе, который чаще отмечался у больных с СС.

ХСН IIА стадии диагностирована у 109 (74,7%) пациентов с ОКС и 25 (96%) больных с СС, хроническая болезнь почек II стадии — у 67 (45,9%) пациентов с ОКС и 15 (57,7%) больных с СС, III—IV стадии — у 36 (24,7%) больных с ОКС и 7 (26,9%) больных с СС.

Проанализировано содержание ИЛ-6 и ИЛ-10, NT-proBNP и мелатонина у больных ИБС (табл. 2).

В исследуемой выборке медиана уровня ИЛ-6 ($p = 0,01$), ИЛ-10 ($p = 0,02$), NT-proBNP ($p = 0,03$) и мелатонина (день; $p > 0,05$) была выше при ОКС, чем при СС. Напротив, медиана уровня мелатонина (ночь) была выше при СС, чем при ОКС ($p > 0,05$). При ОКС выявлены статистически значимые корреляционные связи: прямая — ИЛ-6 с ИЛ-10 ($R = 0,665$, $p = 0,0001$), NT-proBNP ($R = 0,466$, $p = 0,0001$), уровнем креатинина ($R = 0,366$, $p = 0,0001$), мелатонина (ночь; $R = 0,293$, $p = 0,006$) и обратная — с фракцией выброса ($R = -0,351$, $p = 0,001$), СКФ ($R = -0,396$, $p = 0,0001$); прямая — ИЛ-10 с уровнем креатинина ($R = 0,457$, $p = 0,0001$), мелатонина (ночь) ($R = 0,393$, $p = 0,0001$), NT-proBNP ($R = 0,286$,

Таблица 1. Характеристика больных ИБС

Показатель	ОКС (<i>n</i> = 146)	СС (<i>n</i> = 26)	<i>p</i>
Возраст, годы, Ме ($P_{25}; P_{75}$)	62 (54,75; 67,25)	59 (53,75; 68,5)	0,87
Мужской пол, абс/%	101/69,2	22/84,6	0,16
ИМ в анамнезе, абс/%	40/27,4	24/92,3	<0,001
Фибрилляция предсердий, абс/%	16/11	5/19,2	0,39
Чрескожное вмеша- тельство/аортоко- ронарное шунтиро- вание в анамнезе, абс/%	19/13	7/26,9	0,13
Гипертоническая болезнь, абс/%	133/91,1	22/84,6	0,29
АНМК, абс/%	12/8,2	3/11,5	0,7

Таблица 2. Уровень ИЛ-6, ИЛ-10 и NT-проВNP в крови и мелатонина в моче у больных с разными формами ИБС, Ме (P₂₅, P₇₅)

Форма ИБС	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	NT-проВNP, пг/мл	Мелатонин, нг/мл	
				день	ночь
ОКС (n = 146)	8,29 (1,59; 16,14)*	1,98 (0,1; 3,13)*	380,36 (84,21; 846,91)*	0,42 (0,22; 1,09)	0,27 (0,14; 0,55)
ОКСпСТ (n = 52)	3,92 (1,64; 13,27)	0,1 (0,1; 2,71)*	595,42 (248,11; 1338,2)*	0,439 (0,27; 4,73)	0,173 (0,12; 0,56)
ОКСбпСТ (n = 94)	8,77 (1,58; 16,89)*	2,59 (0,1; 3,13)*	247,61 (36,45; 706,57)*	0,413 (0,2; 0,95)	0,276 (0,15; 0,55)
ИМ (n = 88)	8,05 (1,78; 13,8)*	0,8 (0,1; 2,9)*	578,285 (242,64; 969,35)*	0,4 (0,14; 0,59)	0,227 (0,13; 0,45)
НС (n = 58)	8,69 (1,27; 20,58)*	2,87 (0,1; 04,05)*	81,35 (23,43; 484,82)*	0,547 (0,24; 2,98)	0,304 (0,15; 1,21)
СС (n = 26)	1,46 (0,1; 1,54)*	0,1 (0,1; 0,1)*	128,27 (29,62;)	0,27 (0,17; 1,3)	0,31 (0,17; 1,23)

Примечание. Здесь и в табл. 4: * — $p < 0,05$.

$p = 0,006$) и обратная — с СКФ ($R = -0,476$, $p = 0,0001$), толщиной межжелудочковой перегородки ($R = -0,267$, $p = 0,012$) и задней стенки левого желудочка ($R = -0,278$, $p = 0,009$); обратная — NT-проВNP с фракцией выброса ($R = -0,505$, $p = 0,0001$) и уровнем креатинина ($R = -0,2$, $p = 0,017$); прямая — уровня мелатонина (день) с уровнем мелатонина (ночь; $R = 0,679$, $p = 0,0001$); прямая — уровня мелатонина (ночь) с уровнем креатинина ($R = 0,218$, $p = 0,02$).

При анализе полученных данных у больных с разными формами ОКС установлено, что при ОКСбпСТ уровень ИЛ-6 ($p = 0,27$) и ИЛ-10 ($p = 0,038$) и мелатонина (ночь; $p > 0,05$) был выше, а уровень NT-проВNP ($p = 0,001$) и мелатонина (день; $p > 0,05$), напротив, ниже, чем при ОКСпСТ. В работе С. И. Давыдова и соавт. [22] отмечено, что уровень ИЛ-6 был более высоким при ОКСпСТ. По данным В.И. Шальнева и В.И. Мазурова [3], уровень ИЛ-10 был значимо выше при ОКСпСТ и при осложненном течении. В исследовании А. Огава и соавт. [цит. по 6], напротив, уровень NT-проВNP был выше при ОКСбпСТ, что подтверждало, с точки зрения авторов, наличие большой ишемической зоны, несмотря на небольшую зону некроза, что позволило исследователям отнести его к чувствительным показателям ишемии миокарда.

При ИМ уровень ИЛ-6 ($p = 0,9$), ИЛ-10 ($p = 0,015$), мелатонина (ночь и день; $p > 0,05$) был ниже, а NT-проВNP ($p < 0,001$), напротив, выше, чем при НС. С.И. Давыдов и соавт. [22] отметили, что уровень ИЛ-6 был выше при ИМ, чем при НС. С.А. Сендецкая [цит. по 7], изучая содержание мелатонина у больных с ИМ, показала его увеличение при этом заболевании с наивысшим уровнем при длительном и выраженном болевом синдроме. L. Girotti и соавт., Н.К. Малиновская и соавт. [цит. по 12] показали, что чем тяжелее форма ИБС, тем ниже уровень мелатонина. Аналогичные данные получены и в нашей работе.

Отмеченные в нашем исследовании показатели ИЛ-6 у пациентов с ИМ в основном соответствовали данным литературы [23—25], однако были выше значений, представленных в работе Е.С. Киприной и соавт. [8], но в то же время значительно ниже величин, представленных Р.Г. Огановым и соавт. [26]. Ме (P₂₅; P₇₅) уровня ИЛ-6 при НС также была в несколько

раз ниже, чем в работе Р.Г. Оганова и соавт. [26]. Уровень ИЛ-6 у больных с ИМ и НС в остром периоде был выше при НС, но различия были недостоверными ($p = 0,9$). В работе Р.Г. Оганова и соавт. [26], напротив, показан чрезвычайно высокий значимый уровень ИЛ-6 при ИМ.

При ИМ средний уровень ИЛ-10 (см. табл. 2) был ниже, чем в ряде ранее опубликованных работ [24, 26, 27], но значимо выше по сравнению с данными, приведенными в исследовании А. Malarstig и соавт. [9]. Уровень ИЛ-10 при НС был также ниже, чем было представлено ранее в ряде работ [26, 27]. Уровень ИЛ-10 у больных с ИМ и НС был сопоставимым с выявлением достоверно более высоких показателей при НС ($p < 0,05$), что соответствует данным Р.Г. Оганова и соавт. [26].

В госпитальном периоде у 69 (47,3%) больных с ОКС (2,5% из них — мужчины; у 20,7% — НС, у 64,8% — ИМ) развились следующие осложнения: кардиогенный шок (у 2%), острая левожелудочковая недостаточность (у 17,8%), острая сосудистая недостаточность — коллапс (у 2,7%), пароксизм фибрилляции предсердий (у 7,5%), частая наджелудочковая и желудочковая (у 16,4%) экстрасистолия, пароксизм желудочковой тахикардии (у 0,7%), синоатриальная блокада II степени (у 1,4%), атриовентрикулярная блокада II—III степени (у 1,4%), синдром слабости синусового узла (у 2%), острая аневризма (у 6,2%), ранняя постинфарктная стенокардия (у 9,6%), острое нарушение мозгового кровообращения — ОНМК (у 1,4%), острое повреждение почек I—II стадии (у 11%), острые язвы пищевода/желудка (у 4,1%). При этом не менее двух осложнений имели 25,3% больных с ОКС, в том числе 33% пациентов с ИМ. Умер один пациент с ИМ (причина смерти — ОНМК).

Уровень ИЛ-6 был выше при неосложненном течении ОКС (9,4 против 7,16 пг/мл, $p = 0,3$); у пациентов без ИМ в анамнезе (8,45 против 7,97 пг/мл, $p = 0,5$), при передней локализации ИМ (8,53 против 1,88 пг/мл, $p = 0,2$), у больных с ХСН IIА стадии (8,49 против 7,42 пг/мл при I стадии, $p = 0,7$), у пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью (8,45 против 7,15 пг/мл, $p = 0,6$); у женщин (табл. 3, $p > 0,05$). При ОКС содержание ИЛ-6 увеличивалось с возрастом (табл. 4), выявлены статистически значимые различия

Таблица 3. Уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных с разными формами ОКС в зависимости от пола, Ме (P_{25} ; P_{75})

Форма ИБС	ИЛ-6, пг/мл		ИЛ-10, пг/мл		ИЛ-6/ИЛ-10	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
ОКС	7,8 (1,56; 14,73)	9,56 (1,86; 21,28)	0,26 (0,1; 3,06)	2,9 (0,1; 3,66)	5,54	4,66
ИМ	7,57 (1,67; 14,2)	8,84 (1,86; 14,0)	0,1 (0,1; 2,57)	2,27 (0,1; 3,1)	12,8	4,67
НС	6,55 (0,81; 16,22)	16,7 (6,39; 33,45)	2,76 (0,1; 3,14)	3,13 (2,59; 5,2)	2,38	3,05

показателей в возрастных группах от 51 года до 65 лет и старше 66 лет ($p = 0,049$). В работе Е.В. Тавлуевой и соавт. [5] достоверных различий уровня ИЛ-6 в зависимости от развития осложнений не выявлено.

Уровень ИЛ-10 был выше при неосложненном течении ОКС (2,54 против 1,47 пг/мл, $p = 0,4$), у пациентов без ИМ в анамнезе (2,01 против 1,9 пг/мл, $p = 0,7$), при передней локализации ИМ (1,61 против 0,1 пг/мл, $p = 0,07$), у больных с ХСН I стадии (2,05 против 1,98 пг/мл при IIА стадии, $p = 0,8$), у пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью (2,29 против 0,1 пг/мл, $p = 0,1$); у женщин (табл. 3, $p > 0,05$). При ОКС содержание ИЛ-10 увеличивалось с возрастом (табл. 4, $p > 0,05$). По данным Е.В. Тавлуевой и соавт. [5], уровень ИЛ-10 как при благоприятном, так и при неблагоприятном прогнозе у мужчин и женщин не различался.

Таким образом, высокий уровень циркулирующих ИЛ-6 и ИЛ-10 отражал более выраженную системную воспалительную реакцию у пациентов с НС. Это может свидетельствовать об индукции эндогенной реакции, направленной на поддержание баланса между про- и противовоспалительными звеньями иммунного ответа организма при незавершенном процессе атеротромбоза.

Мы рассчитали коэффициент ИЛ-6/ИЛ-10, демонстрирующий соотношение активности провоспалительного ИЛ и противовоспалительного ИЛ. Установлено, что этот показатель был достоверно выше при ОКСпST в сравнении с таковым при ОКСбпST (16,2 против 4,66, $p = 0,014$), при ИМ (как Q-волновом, так и не-Q-волновом или как с зубцом Q, так и без зубца Q, $p = 0,004$ и $0,007$ соответственно) в сравнении с НС (5,79 против 2,75, $p < 0,001$). При ОКС (как ОКСпST, так и при ОКСбпST) коэффициент ИЛ-6/ИЛ-10 был выше у пациентов с ИМ в анамнезе (6,02 против 4,81), при ХСН IIА стадии (5,53 против 3,31), у лиц без гипертонической болезни (8,03 против 4,88), при осложненном течении ОКС (5,02 против 4,81, $p > 0,05$). В работе Е.В. Тавлуевой и соавт. [5] проанализировано значение коэффициента ИЛ-12/ИЛ-10 у больных с ИМ и установлены гендерные различия: этот показатель был выше у женщин, особенно в возрастной группе 66 лет и более, т. е. воспалительный ответ цитокинов у женщин был выше и имел тенденцию к повышению по мере увеличения возраста, в то же время противовоспалительная реакция у пожилых женщин достоверно уменьшалась. В нашей работе, напротив, коэффициент ИЛ-6/ИЛ-10 (табл. 3) при ИМ был выше у мужчин, а при НС — у женщин ($p > 0,05$). При этом уровень ИЛ-10 при ИМ снижался как у женщин

(2,74→1,9), так и у мужчин (0,85→0,1) в возрасте старше 50 лет, а при НС, напротив, повышался у лиц обоего пола (3,07→4,06 у женщин, 1,05→2,97 у мужчин).

Уровень NT-proBNP был выше при осложненном течении ОКС (577,52 против 217,38 пг/мл, $p = 0,003$), у лиц с ИМ в анамнезе (405,38 против 375 пг/мл, $p = 0,9$); сопоставим при задней и передней локализации ИМ (579 против 577,5 пг/мл, $p = 0,5$), выше у больных с ХСН IIА стадии (430,15 против 258,47 пг/мл при I стадии, $p = 0,024$), у пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью (391,86 против 167,9 пг/мл, $p = 0,3$). В работе А. Л. Аляви и соавт. [13] уровень NT-proBNP был выше при передней локализации ИМ и коррелировал со степенью острой СН.

Уровень мелатонина (день) был выше у больных с разными формами ОКС (ОКСпST и ОКСбпST, ИМ и НС), незначительно выше при неосложненном течении ОКС (0,426 против 0,42 нг/мл, $p = 0,8$), у пациентов без ИМ в анамнезе (0,44 против 0,357 нг/мл, $p = 0,2$), при задней локализации ИМ (0,42 против 0,38 нг/мл, $p = 0,8$), у больных с ХСН IIА стадии (0,42 против 0,28 нг/мл при I стадии, $p = 0,7$), у пациентов без сопутствующей гипертонической болезни (5,85 против 0,416 нг/мл, $p = 0,04$).

Уровень мелатонина (ночь) был выше при осложненном течении ОКС (0,309 против 0,23 нг/мл, $p = 0,4$), в том числе при осложненном течении ИМ (0,293 против 0,176 нг/мл, $p = 0,045$), у пациентов без ИМ в анамнезе (0,27 против 0,25 нг/мл, $p = 0,9$), при задней локализации ИМ (0,27 против 0,22 нг/мл, $p = 0,8$), у больных с ХСН I стадии (0,317 против 0,262 нг/мл при IIА стадии, $p = 0,3$), у пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью (0,27 против 0,17 нг/мл, $p = 0,6$).

Заключение

У больных с острым коронарным синдромом выявлен более высокий уровень интерлейкина 6 и 10 и N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в крови и мелатонина (день) в моче по сравнению с показателями у пациентов со стабильной стенокардией. Таким образом, у больных с острым коронарным синдромом выраженность воспалительной реакции, подтверждаемой с помощью измерения уровня интер-

Таблица 4. Уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных ОКС в зависимости от возраста, Ме (P_{25} ; P_{75})

Показатель	Возраст, год		
	до 50	от 51 до 65	более 66
ИЛ-6, пг/мл	5,82 (1,18; 16,06)	7,89 (1,43; 10,87)*	9,95 (1,86; 27,32)*
ИЛ-10, пг/мл	0,18 (0,1; 3,34)	2,14 (0,1; 3,07)	2,68 (0,1; 3,73)

лейкина 6 и 10 и N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в крови, коррелировала с уровнем мелатонина в моче.

Уровень интерлейкина 6 и 10 (в том числе коэффициент интерлейкин 6/интерлейкин 10) и N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в крови и ме-

латонина в моче может быть использован в качестве дополнительного диагностического критерия для оценки выраженности системной воспалительной реакции и прогнозирования течения госпитального периода при остром коронарном синдроме.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Здравоохранение в России. 2013: Статистический сборник*. М.: Росстат. 2013.
2. Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология*. 2010; 6: 88—91.
3. Шальнев В. И., Мазуров В. И. Регуляторные нарушения ИЛ-10 при остром коронарном синдроме. *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования*. 2010; 1: 65—70.
4. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашгалап В.В., Осокина А.В., Бернс С.А., Каретникова В.Н., Барбараш Л.С. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2011; 3: 24—30.
5. Тавлуева Е.В., Груздева О.В., Кашгалап В.В., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Гендерные различия маркеров воспаления у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011; 68(2): 21—6.
6. Копица Н.П., Титаренко Н.В., Белая Н.В., Петенева Л.Л. Прогностическая ценность мозгового натрийуретического пептида у больных острым коронарным синдромом. *Международный медицинский журнал*. 2011; 1: 54—7.
7. Заславская Р.М., Шакирова А.Н., Лилица Г.В., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2005.
8. Киприна Е.С., Веремеев А.В., Шмидт Е.А., Барбараш О.Л., Бернс С.А. Медиаторы системного воспаления у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после проведения коронарной ангиопластики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010; 9(4, прил. 1): 6—7.
9. Malarstig A., Eriksson P., Hamsten A., Lindahl B., Wallentin L., Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008; 94: 724—9.
10. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Противовоспалительные возможности мелатонина. *Клиническая медицина*. 2013; 7: 18—22.
11. *Мелатонин: теория и практика* / Беспятовых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В., Голиченков В.А., Вознесенская Л.А., Колесников Д.Б. и др.; под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голиченкова. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009.
12. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. *Мелатонин в норме и патологии* / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2004.
13. Аляви А.Л., Варисханова С.Ф., Маматкулов Х.А., Хаитов С.Ш., Аминов А. И. Кенжаев С.Р. Динамика уровня мозгового натрийуретического пептида у больных острым коронарным синдромом после реваскуляризации. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2012; 29: 46—50.
14. Федотова И.Н., Белополюский А.А., Стуров Н.В. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных. *Трудный пациент*. 2013; 11 (7): 32—5.
15. *Эффективность метаболической терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца* / Заславская Р.М., Лилица Г.В., Щербань Э.А., Логвиненко С.И., Морозова И.А., Келимбердиева Э.С. 2-е изд. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010.
16. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia M.J., Sanchez J., Marrero F., de Acmas-Trujillo D. Decreased nocturnal melatonin levels during acute myocardial infarction. *J. Pineal Res.* 2002; 33: 248—52.
17. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Sanchez-Sanchez J. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *J. Pineal Res.* 2010; 49: 14—22.
18. *Хронобиология и хрономедицина: Руководство* / Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012.
19. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под ред. Р.Г. Оганова. 3-е изд. М.: «Силица-Полиграф», 2010.
20. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Современные обновления Европейских (ESC) рекомендаций по диагностике и

- лечению хронической сердечной недостаточности и их сравнительный анализ с Американскими (ACC/AHA) и Российскими (ВНОК/ОССН) рекомендациями. *Сердечная недостаточность*. 2013; 3(77): 149—68.
21. *Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению* / Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. СПб: Левша. Санкт-Петербург; 2012.
22. Давыдов С.И., Титова В.В., Гордеева М.А., Тарасов А.А., Бабаева А.Р. Роль триметазидина в оптимизации терапии острого коронарного синдрома с позиции влияния на дисфункцию эндотелия и системное воспаление. *Сердце*. 2014; 1(75): 18—25.
23. Белоконова К.П., Бичан Н.А. Провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2012; 4: 87.
24. Данько А.А., Белков С.А., Репетий Н.Г., Лысов А.Ю., Минкова Т.А., Матвеев А.А., Палченкова М.В. Цитокиновый профиль при сочетанном течении острого инфаркта миокарда с внебольничной пневмонией. *Военно-медицинский журнал*. 2012; 11(ноябрь): 59—60.
25. Нестерова Н.Н., Кухарчик Г.А., Павлова А.М., Гайковская Л.Б. Содержание биомаркеров у пациентов с осложненным течением Q-инфаркта миокарда. В кн.: *Тезисы Российского национального конгресса кардиологов*. М.; 2012: 326—7.
26. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Салахова Г.М., Плотникова М.Р. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 5: 15—9.
27. Копица Н.П., Литвин Е.И. *Интерлейкин-10 и C-реактивный протеин как прогностические маркеры повторных сосудистых событий после перенесенного острого коронарного синдрома*. 2009. www.nbu.vg.uva.

REFERENCES

1. *Zdravookhranenie v Rossii. 2013. Statisticheskiy sbornik Rosstat*; Moscow: 2013. (in Russian)
2. Alekperov E.Z., Nadzhafov R.N. Contemporary concept of the role of inflammation in atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2010; 6: 88—91. (in Russian)
3. Shalnev V.I., Mazurov V.I. IL-10 regulatory disturbances in acute coronary syndrome. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoj akademii poslediplomnogo obrazovaniya*. 2010; 1: 65—70. (in Russian)
4. Barbarash O.L., Zikov M.V., Kashtalap V.V., Osokina A.V., Berns S.A., Karetnikova V.N., Barbarash L.S. Prognostic value of various markers of inflammation in ST-elevation myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2011; 3: 24—30. (in Russian)
5. Tavluева E.V., Gruzdeva O.V., Kashtalap V.V., Pomeshkina S.A., Barbarash O.L. Gender differences in inflammatory factors in patients with acute coronary syndrome with the elevated ST segment. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2011; 68(2): 21—6. (in Russian)
6. Kopitsa N.P., Titarenko N.V., Belaya N.V., Peteneva L.L. Prognostic value of brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome. *Mezhdunarodnyy medicinskij zhurnal*. 2011; 1: 54-57. (in Russian)
7. Zaslavskaya R.M., Shakirova A.N., Lilitsa G.V., Scherban E.A. *Melatonin in complex therapy of patients with cardiovascular diseases*. Moscow: ID «MEDPRACTICA-M»; 2005. (in Russian)
8. Kiprina E.S., Veremeev A.V., Shmidt E.A., Barbarash O.L., Berns S.A. Mediators of the systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome with elevation of ST segment after performing coronary angioplastics. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2010; 9(4, pril. 1): 6—7. (in Russian)
9. Malarstig A., Eriksson P., Hamsten A., Lindahl B., Wallentin L., Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008; 94: 724—9.
10. Arushanyan E.B., Naumov S.S. Anti-inflammatory potential of melatonin. *Klin. med.* 2013; 7: 18—22. (in Russian)

11. *Melatonin: theory and practice* / Bespjatih A.U., Brodsky V.Y., Burlakova O.V., Golichenkov V.A., Voznesenskaja L.A., Kolesnikov L.B., Molchanov A.U., Rapoport S.I. Moscow: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2009. (in Russian)
12. Komarov F.I., Rapoport S.I., Malinovskaja N.K., Anisimov V.N. *Melatonin in norm and pathology*. Moscow: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2004. (in Russian)
13. Alyavi A.L., Variskhanova S.F., Mamatkulov Kh.A., Khaitov S.Sh., Aminov A.I., Kenzhaev S.R. The dynamics of brain natriuretic peptide level of acute coronary syndrome patients after revascularisation. *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardiologii*. 2012; 29: 46—50. (in Russian)
14. Fedotova I.N., Belopolsky A.A., Sturov N.V. Diagnostic value of NT-proBNP in cardiac patients. *Trudnyj pacient*. 2013; 11(7): 32—5. (in Russian)
15. *Efficacy of metabolic therapy in old patients with ischemic heart disease* / Zaslavskaya R.M., Lilitsa G.V., Shcherban E.A., Logvinenko S.I., Morozova I.A., Kelimberdieva E.C. 2-nd ed. Moscow: ID «MEDPRACTICA-M», 2010. (in Russian)
16. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia M.J., Sanchez J., Marrero F., de Acmas-Trujillo D. Decreased nocturnal melatonin levels during acute myocardial infarction. *J. Pineal Res.* 2002; 33: 248—52.
17. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Sanchez-Sanchez J.J. et al. *Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease*. *J. Pineal Res.* 2010; 49: 14—22.
18. *Chronobiology and chronomedicine: Manual* / Ed. S.I. Rapoport, V.A. Frolov, L.G. Hetagurova. Moscow: Medical Information Agency, 2012. (in Russian)
19. *National clinical recommendations. Collection of articles* / Ed. R. G. Oganov. 3rd ed. Moscow: Cilytsea-Polygraph, 2010. (in Russian)
20. Reznik E.V., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Current updates of European (ESC) guidelines on diagnostics and treatment of chronic heart failure and their comparative analysis against American (ACC/AHA) and Russian (RSC/SEHF) guidelines. *Serdechnaja nedostatochnost*. 2013; 3(77): 149—68. (in Russian)
21. *National recommendations. Chronic kidney disease: fundamentals, definition, diagnostics, screening, prevention and treatment approaches* / Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. St. Petersburg: Levsha. Saint Petersburg, 2012. (In Russian)
22. Davydov S.I., Titova V.V., Gordeeva M.A., Tarasov A.A., Babaeva A.R. Role of trimetazidine in optimization of therapy for acute coronary syndrome with respect to the effect on endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Serdtsse*. 2014; 1(75): 1825. (in Russian)
23. Belokonyeva K.P., Bichan N.A. Proinflammatory cytokines in different complications of myocardial infarction. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2012; 4: 87. (in Russian)
24. Danko A.A., Belkov S.A., Repetyi N.G., Lysov A.Yu., Minkova T.A., Matveev A.A., Palchenkova M.V. Cytokine profile in combined course of acute myocardial infarction with community-acquired pneumonia. *Voенно-медицинский журнал*. 2012; 11: 59—60. (in Russian)
25. Nesterova N.N., Kukharchik G.A., Pavlova A.M., Gaikovaya L.B. The content of biomarkers in patients with complicated course of Q-myocardial infarction. In: *Proceedings of the Russian national congress of cardiologists*. 2012: 326—27. (in Russian)
26. Oganov R.G., Zakirova N.E., Zakirova A.N., Salahova G.M., Plotnikova M.P. Immunoinflammatory reactions in acute coronary syndrome. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2007; 5: 15—9. (in Russian)
27. Kopitsa N.P., Litvin E.I. *Interleukin-10 and C-reactive protein as prognostic markers of the recurrent vascular cases after acute coronary syndrome*. 2009. www.nbu.gov.ua. (in Russian)

Поступила (received) 26.08.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.61-036.11-02:616.12-0891-07

РИСК РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОДВЕРГШИХСЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ

Искендеров Б. Г.¹, Сисина О. Н.¹, Будаговская З. М.²

¹ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, 440060 Пенза;

²ГБУЗ «Пензенская городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Г. А. Захарьина», 440060 Пенза

Для корреспонденции: Искендеров Бахрам Гусейнович — д-р мед. наук, проф., проф. кафедры; e-mail: iskenderovbg@mail.ru

Цель исследования — определить частоту и факторы риска развития острого повреждения почек (ОПП) и его прогностическое значение у больных с хронической болезнью почек (ХБП), подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам.

Материал и методы. Обследовано 1122 больных (586 мужчин и 536 женщин) в возрасте от 32 до 68 лет (средний возраст 62,3 ± 5,2 года), у которых выполняли коррекцию клапанных пороков, аортокоронарное шунтирование и их сочетание. Исходные показатели скорости клубочковой фильтрации у 656 больных (1-я группа) были выше 90 мл/мин/1,73 м², а у 470 больных (2-я группа) составляли 89—60 мл/мин/1,73 м². ОПП диагностировали по уровню креатинина в сыворотке крови, используя критерии RIFLE.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде ОПП диагностировали у 23,9% больных 1-й группы и 38,7% больных 2-й группы ($p < 0,001$). Во 2-й группе ранние послеоперационные осложнения выявляли значительно чаще, чем в 1-й группе. Внутрибольничная летальность в 1-й группе составляла 4,9%, в том числе у больных с ОПП — 14,1%, а во 2-й группе — 12,1 и 18,1% соответственно. По данным 12-месячного наблюдения, регресс почечной дисфункции во 2-й группе у больных с ОПП отмечался в 47,9% случаев, у больных без ОПП — в 56,9%. Прогрессирование ХБП во 2-й группе выявлено у 11% больных с ОПП и у 4,5% больных без ОПП ($p = 0,013$). В 1-й группе у 5,7% больных, перенесших ОПП, наблюдалось развитие ХБП. Больные 2-й группы, перенесшие ОПП, достоверно чаще (в 4,9% случаев) нуждались в программном гемодиализе.

Заключение. Показано, что развитие ОПП у больных с ХБП ассоциируется с неблагоприятным кардиоренальным прогнозом после операций на сердце.

Ключевые слова: острое повреждение почек; хроническая болезнь почек; аортокоронарное шунтирование; коррекция пороков сердца.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (2): 52—57.

THE RISK OF ACUTE RENAL LESIONS AND ITS PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE UNDERGOING SURGICAL INTERVENTION