

В.Й. Целуйко¹, Т.В. Пильова²¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна² Харківська медична академія післядипломної освіти

Рівень маркерів системного запалення і клінічний перебіг стабільної ішемічної хвороби серця в пацієнтів зі стенозувальним атеросклерозом коронарних артерій та без нього

ОРИГІНАЛЬНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи – дослідити вплив запальних факторів на перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) в пацієнтів залежно від наявності стенозувального атеросклерозу коронарних артерій (КА).

Матеріали і методи. Обстежено 105 пацієнтів зі стабільною ІХС віком 36–84 роки (у середньому $58,50 \pm 9,47$ року), з них 51 (48,6 %) чоловік та 54 (51,4 %) жінки. На підставі даних ангіографії хворих розділили на дві групи: I група – 53 пацієнти з ІХС та малозміненими коронарними артеріями (ІНОСА), II група – 52 хворих зі стабільною ІХС, що мали стенози КА понад 50 %. Окрім загальноклінічних методів обстеження, усім хворим визначали рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та високочутливого С-реактивного білка (С-РБ). Контрольну групу становили 20 здорових осіб, зіставних з хворими за віком і статтю.

Результати. За результатами порівняльного аналізу встановлено, що у хворих на ІХС рівень ІЛ-6 був статистично значуще вищим порівняно з групою контролю, у I групі: $4,40 [2,12-9,56]$ пг/мл порівняно з $2,46 [2,29-3,47]$ пг/мл відповідно ($p = 0,027$), та у II групі – $4,15 [2,80-6,68]$ пг/мл, що також відрізнялося від групи контролю ($p = 0,006$). Статистично значущої різниці за рівнем ІЛ-6 між групами хворих на ІХС залежно від наявності та ступеня вираження стенозувального атеросклерозу КА не виявлено ($p = 0,99$). Серед хворих на ІХС рівень ІЛ-6 був підвищений у 22 (40,7 %) хворих з ІНОСА та у 18 (34,6 %) пацієнтів зі стенозувальним атеросклерозом (II група) ($p = 0,22$). Проте при глибшому аналізі факторів, які можливо впливали на рівень ІЛ-6, було виявлено що в групі з малозміненими КА статистично значуще більшою була частка жінок з підвищеним рівнем ІЛ-6 (66,7 %; $n = 10$) порівняно з жінками зі стенозувальним атеросклерозом (26,7 %; $n = 4$; $p = 0,033$). Виявлені позитивні кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-6 і частотою виникнення шлуночкових екстрасистол у пацієнтів I групи ($r = 0,44$; $p = 0,025$), а також рівнем ІЛ-6 і позитивною пробою з дозованим фізичним навантаженням при велоергометрії ($r = 0,39$; $p = 0,01$), рівнями ІЛ-6 і високочутливого С-РБ ($r = 0,43$; $p = 0,004$). За результатами мультиваріантного регресійного логістичного аналізу встановлено асоціацію у хворих з ІНОСА між підвищеним рівнем ІЛ-6 та віком, рівнем високочутливого С-РБ, інфарктом міокарда в анамнезі та кількістю уражених судин ($p = 0,04$; $p = 0,01$; $p = 0,04$; $p = 0,037$ відповідно).

Висновки. Встановлено статистично значущі відмінності рівня ІЛ-6 у хворих на ІХС порівняно з групою контролю. Виявлено, що у хворих на ІХС з підвищеним рівнем ІЛ-6 статистично значуще більшою була частка жінок у групі з малозміненими КА, порівняно з пацієнтами зі стенозувальним атеросклерозом ($p = 0,033$). Виявлена асоціація між рівнем ІЛ-6 та частотою виникнення шлуночкових екстрасистол, а також позитивним навантажувальним стрес-тестом у хворих з ІНОСА. За результатами мультиваріантного регресійного логістичного аналізу встановлено асоціацію у хворих з ІНОСА між підвищеним рівнем ІЛ-6 та віком, рівнем високочутливого С-РБ, інфарктом міокарда в анамнезі та кількістю уражених судин ($p = 0,04$; $p = 0,01$; $p = 0,0402$; $p = 0,0367$ відповідно).

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ішемія з малозміненими коронарними артеріями, ІНОСА, інтерлейкін-6, високочутливий С-реактивний білок.

Посилання: Целуйко В.Й., Пильова Т.В. Рівень маркерів системного запалення і клінічний перебіг стабільної ішемічної хвороби серця в пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій та без нього // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2021. – № 3. – С. 31–38.

To cite this article: Tseluyko VI, Pylova TV. Level of systemic inflammation markers and clinical course in patients with stable ischemic heart disease with and without coronary atherosclerosis. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2021;3(34):31-38 (in Ukr.).

Відповідно до сучасних уявлень, причини ішемії міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) дуже гетерогенні і пов'язані як з функціональними та морфологічними змінами епікардіальних судин, так і з мікрovasкулярною дисфункцією. Причому результати впровадження сучасних інвазивних і неінвазивних методів діагностики свідчать, що питома вага хворих із мікроциркуляторними порушеннями досить велика [12]. Патогенетичні механізми формування ІХС у хворих з мікрovasкулярною дисфункцією на сьогодні вивчені недостатньо. Серед можливих причин виникнення припускають вплив запальних факторів, серед яких найбільшу увагу вчених привертають високочутливий С-реактивний білок (С-РБ) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Упродовж багатьох років ведеться дискусія щодо участі високочутливого С-РБ та ІЛ-6 у стратифікації ризику несприятливих серцево-судинних подій [10]. Припускається вивільнення судинних звужувальних факторів і продукція прозапальних цитокінів, молекул клітинної адгезії та факторів росту, які, своєю чергою, можуть індукувати запальні та проліферативні зміни в стінці судини [19]. ІЛ-6 – запальний цитокін, який відіграє центральну роль як медіатор, що поширює запальну відповідь, і необхідний для ініціації та прогресування атеросклеротичного процесу [20]. Підвищення ІЛ-6 призводить до продукування печінкою гострофазового високочутливого С-РБ, однак однозначної відповіді про вплив цих маркерів на перебіг ІХС не отримано.

Даних про діагностичну значущість визначення високочутливого С-РБ та ІЛ-6 для виявлення особливостей перебігу ІХС у пацієнтів з малозміненими коронарними артеріями (КА) практично немає.

Мета роботи – дослідити вплив запальних факторів на перебіг ішемічної хвороби серця в пацієнтів залежно від наявності стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій.

Матеріали і методи

Проаналізовано дані коронарної ангіографії у хворих з діагнозом стабільна ІХС, госпіталізованих у період з жовтня 2018 р. до лютого 2021 р. до КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради. З них критеріям діагно-

зу ІХС з малозміненими коронарними артеріями (ischemia with nonobstructive coronary arteries, INOCA) відповідали 53 пацієнти, які сформували І групу [10]. До ІІ групи увійшли 52 хворих з діагнозом ІХС, госпіталізованих з червня до грудня 2020 р., які за даними коронароангіографії мали стенози КА понад 50 %. Діагноз ІХС був встановлений на основі класичних клінічних виявів стенокардії [1, 6], достовірних ознак ішемії міокарда за даними холтеровського моніторингу ЕКГ у вигляді депресії/елевації сегмента ST (горизонтальне або низхідне зниження сегмента ST на 0,1 мВ у точці J, елевація сегмента ST на 0,1 мВ тривалістю 80 мс від точки J), а також наявності в анамнезі верифікованого інфаркту міокарда (ІМ) [6]. Контрольну групу становили 20 здорових осіб, зіставних із хворими за віком і статтю.

Критеріями вилучення були тяжка супутня патологія (вади клапанів, онкологічні захворювання, хронічне захворювання нирок (ХЗН) вище ІІ стадії, тяжкий перебіг цукрового діабету 2-го типу тощо), гострий коронарний синдром.

Клініко-анамнестичну характеристику хворих наведено в *табл. 1*.

У всіх пацієнтів були проведені загальноклінічні та інструментальні дослідження відповідно до стандартів діагностики ІХС [4]. Для визначення рівня креатиніну ферментативним методом з колориметричним контролем використовували реактив АВХ Pentra Enzymatic. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою СКД-ЕРІ [17]. Показники ліпідного обміну: вміст загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності визначали ферментативним методом на автоаналізаторі Stat Fax 1904 plus (США).

Рівень високочутливого С-РБ визначали методом імуноферментного аналізу (набір реагентів С-РБ-ІФА-БЕСТ високочутливий. Чутливість: 0,05 МЕ/л. Діапазон вимірювань: 0–10 МЕ/л). Рівень ІЛ-6 встановлювали методом імуноферментного аналізу (набір реагентів ІЛ-6-ІФА-БЕСТ. Чутливість: 0,5 пг/мл. Діапазон вимірювань: 0–300 пг/мл).

Коронароангіографію проводили переважно правим трансрадіальним доступом, методом селективної катетеризації КА на установці TOSHIBA INFx-8000C (Японія) з програмним забезпеченням за загальноприйнятою методи-

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика хворих обстежених груп

Показник	I група (n = 53)	II група (n = 52)
Вік, роки	56,89 ± 9,64	60,12 ± 9,94
Жінки	36 (66,7 %)	17 (32,7 %)**
Чоловіки	18 (33,3 %)	35 (67,3 %)**
АГ в анамнезі	39 (72,2 %)	42 (80,8 %)
Цукровий діабет	8 (14,8 %)	16 (30,8 %)*
Гіперліпідемія ¹	32 (59,3 %)	20 (38,5 %)*
Куріння	12 (22,2 %)	15 (28,8 %)
Спадковість ²	5 (9,3 %)	5 (9,6 %)
ІМ в анамнезі	16 (30,1 %)	31 (59,6 %)*
ХЗН в анамнезі ³	2 (3,7 %)	0
Інсульт, ТІА	3 (5,6 %)	5 (9,6 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,13 ± 0,50	27,81 ± 3,38

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm \sigma$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$.
¹ Загальний холестерин $> 5,2$ ммоль/л та/або холестерин ліпопротеїнів низької щільності > 3 ммоль/л та/або тригліцериди $> 1,7$ ммоль/л. ² Сімейна історія передчасних серцево-судинних захворювань (чоловіки – віком менше 55 років; жінки – віком менше 60 років). ³ ХЗН III–IV стадії (зниження швидкості клубочкової фільтрації відповідно 30–59 мл/(хв · 1,73 м²) та 15–29 мл/(хв · 1,73 м²)). АГ – артеріальна гіпертензія; ТІА – транзиторні ішемічні атаки.

кою. Оцінювали наявність гемодинамічно значущих стенозів КА за класифікацією АНА [2].

Статистичне опрацювання даних виконано за допомогою пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США) та Excel 2003. При нормальному розподілі кількісні ознаки було представлено у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm \sigma$), для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стюдента. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона. Використовували мультиваріантний регресійний логістичний аналіз для визначення асоціацій між певними показниками. Оцінювали коефіцієнт β , стандартну помилку, відношення шансів (ВШ), 95 % довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Кореляції між параметрами оцінювали за допомогою коефіцієнта Спірмена. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Проаналізовано залежність факторів запалення і клініко-анамнестичних, лабораторних та

інструментальних показників у хворих зі стабільною ІХС.

Рівень ІЛ-6 у I групі становив 4,40 [2,12–9,56] пг/мл, що статистично значуще вище порівняно з групою контролю (2,46 [2,29–3,47] пг/мл; $p = 0,027$). У II групі рівень ІЛ-6 дорівнював 4,15 [2,80–6,68] пг/мл, що також статистично значуще відрізнялося від групи контролю ($p = 0,006$). Статистично значущої різниці щодо рівня ІЛ-6 при порівнянні хворих на ІХС I та II груп не виявлено ($p = 0,99$). За даними порівняльного аналізу встановлено, що у групі з малозміненими КА (I група) статистично значуще відрізнявся рівень високочутливого С-РБ порівняно з групою контролю ($p = 0,038$). У групі хворих зі стенозувальним атеросклерозом (група II) частка пацієнтів з підвищеним рівнем високочутливого С-РБ була статистично значуще більшою, ніж у групі контролю ($p = 0,006$). Усі хворі на ІХС незалежно від ступеня ураження КА були зіставними за рівнем високочутливого С-РБ ($p = 0,302$). (табл. 2).

Питома вага пацієнтів з підвищеним рівнем ІЛ-6 у I групі не відрізнялася порівняно з II групою: відповідно 40,7 % ($n = 22$) проти 34,6 % ($n = 18$) ($p = 0,220$). Проте при глибшому аналізі факторів, які ймовірно впливали на рівень ІЛ-6, було виявлено що в групі з малозміненими КА статистично значуще більшою була частка жінок з підвищеним рівнем ІЛ-6 (66,7 %; $n = 10$) порівняно з жінками зі стенозувальним атеросклерозом (26,7 %; $n = 4$), що дає можливість запідозрити запальний компонент у формуванні коронарної недостатності в таких пацієнтів ($p = 0,033$).

Поширеність такого фактора ризику, як гіперліпідемія, у хворих на ІХС в I групі була більшою, ніж у II групі ($p = 0,03$). При госпіталізації статини були призначені всім хворим, проте до трактування такої закономірності слід поставитися з обережністю, оскільки до госпіталізації статинотерапію у I групі отримували 45,2 % ($n = 24$) хворих, у II групі – 69,2 % ($n = 36$) пацієнтів.

Також для визначення чинників, які асоціюються з рівнем ІЛ-6 у хворих з малозміненими КА, проведено мультиваріантний регресійний логістичний аналіз, котрий довів, що вік, рівень високочутливого С-РБ, ІМ в анамнезі та кількість уражених судин статистично значуще асоціюються з підвищенням рівня ІЛ-6 (табл. 3).

При аналізі даних усіх хворих на стабільну ІХС статистично значущих кореляційних зв'язків не встановлено (табл. 4).

Проте при вивченні показників холтерівського моніторування та особливостей наванта-

Таблиця 2

Рівні ІЛ-6 та високочутливого С-РБ у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності стенозувального атеросклерозу коронарних артерій

Показник	I група (n = 53)	II група (n = 52)	Контрольна група (n = 60)	p
ІЛ-6, пг/мл	4,40 [2,12–9,56]	4,15 [2,80–6,68]	2,46 [2,29–3,47]	$p_{1-3} = 0,027$ $p_{2-3} = 0,006$ $p_{1-2} = 0,996$
Високочутливий С-РБ	1,10 [0,74–2,15]	0,89 [0,58–2,03]	0,72 [0,53–0,81]	$p_{1-3} = 0,038$ $p_{2-3} = 0,045$ $p_{1-2} = 0,302$

Дані представлено у вигляді – медіана [нижній квартиль – верхній квартиль].

Таблиця 3

Мультиваріантний логістичний аналіз незалежних факторів, що асоціюються з підвищенням рівня інтерлейкіну-6 у хворих на ішемічну хворобу серця з малозмінними коронарними артеріями ($\chi^2 = 20,75$; $p = 0,002$)

Показник	β	ВШ	95 % ДІ	p
Вік	0,136	1,145	1,005–1,306	0,04
Високочутливий С-РБ	1,347	3,847	1,358–10,902	0,01
ІМ в анамнезі	-2,589	0,075	0,006–0,891	0,04
Ураження судин	1,843	6,314	1,121–35,573	0,04
Цукровий діабет	2,688	14,71	0,517–418,285	0,12

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки рівня інтерлейкіну-6 з показниками холтеровського моніторингу та навантажувального тесту у всіх хворих на ішемічну хворобу серця

Показники	Кількість	R Спірмена	t (N-2)	p
ІЛ-6 та ШЕ	46	0,096	0,642	0,52
ІЛ-6 та НШЕ	46	0,009	0,060	0,95
ІЛ-6 та НШТ	44	0,120	0,784	0,43
ІЛ-6 та кількість епізодів ішемії за добу	69	0,021	0,173	0,86
ІЛ-6 та тривалість епізодів ішемії	78	0,108	0,948	0,35
ІЛ-6 та позитивний результат ВЕМ	74	0,180	1,55342	0,12
ІЛ-6 та тривалість тесту	64	0,236	1,915	0,06
ІЛ-6 та порогова потужність навантаження	65	0,103	0,825	0,41
ІЛ-6 та максимальний обсяг виконаного тесту	57	0,177	1,336	0,19

ШЕ – шлуночкові екстрасистолі; НШЕ – надшлуночкові екстрасистолі; НШТ – надшлуночкова тахікардія; ВЕМ – велоергометрія.

жувального тесту були виявлені асоціації між рівнем ІЛ-6 і частотою виникнення шлуночкових екстрасистол у пацієнтів I групи, про що свідчать позитивні кореляційні зв'язки ($r = 0,44$; $p = 0,025$), а також виявлена залежність між рівнем ІЛ-6 та позитивною пробою з дозованим фізичним навантаженням при велоергометрії ($r = 0,39$; $p = 0,013$), рівнями ІЛ-6 та високочутливого С-РБ ($r = 0,43$, $p = 0,004$). Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та такими лабораторними показниками, як високочутливий

С-РБ ($r = 0,43$; $p = 0,004$) і креатинін ($r = 0,34$; $p = 0,035$) (табл. 5).

За допомогою проведеного ROC-аналізу виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та позитивним навантажувальним тестом. Чутливість і специфічність методу прогнозування позитивної проби з дозованим фізичним навантаженням при велоергометрії за даними рівня ІЛ-6 становили 85,7 (95 % ДІ 57,2–98,2) і 60 % (95 % ДІ 38,7–78,9) відповідно, порогове значення ІЛ-6 > 3,14 пг/мл,

Таблиця 5

Кореляційні зв'язки рівня інтерлейкіну-6 з інструментально-лабораторними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця з малозміненими коронарними артеріями

Показник	Кількість	R Спірмена	t (N-2)	p
ІЛ-6 та ШЕ	26	0,438	2,389	0,025
ІЛ-6 та НШЕ	26	0,13	0,685	0,49
ІЛ-6 та НШТ	24	0,08	0,385	0,70
ІЛ-6 та кількість епізодів ішемії за добу	34	0,037	0,214	0,83
ІЛ-6 та тривалість епізодів ішемії	41	0,11	0,702	0,49
ІЛ-6 та позитивний результат ВЕМ	39	0,39	2,594062	0,01
ІЛ-6 та тривалість тесту	34	0,12	0,741	0,46
ІЛ-6 та порогова потужність навантаження	35	0,046	0,269	0,78
ІЛ-6 та максимальний обсяг виконаного тесту	31	0,123	0,670	0,51
ІЛ-6 та креатинін	39	0,338	2,185	0,035
ІЛ-6 та високочутливий С-РБ	42	0,43	3,027	0,004

AUC = 0,736 (95 % ДІ 0,570–0,864); $p = 0,0036$, що підтверджує діагностичну точність визначення ІЛ-6 (рис. 1).

Також за допомогою ROC-аналізу встановлено статистично значущі кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-6 та виникненням шлуночкових екстрасистол під час холтерівського моніторування ЕКГ у хворих на ІХС з малозміненими КА. Чутливість і специфічність методу прогнозування шлуночкових екстрасистол за даними рівня ІЛ-6 становили 77,8 і 72,7 % відповідно, порогове

значення ІЛ-6 > 3,1 пг/мл; AUC = 0,758 (95 % ДІ 0,563–0,896); $p = 0,0059$, що підтверджує діагностичну точність визначення ІЛ-6 (рис. 2).

Обговорення

За даними проведеного аналізу підвищений рівень ІЛ-6 зареєстровано у 40,7 % хворих зі стабільною ІХС і малозміненими КА. Дослідження С. Held та співавторів показали, що ІЛ-6 – це маркер запалення, незалежно пов'язаний із ризи-

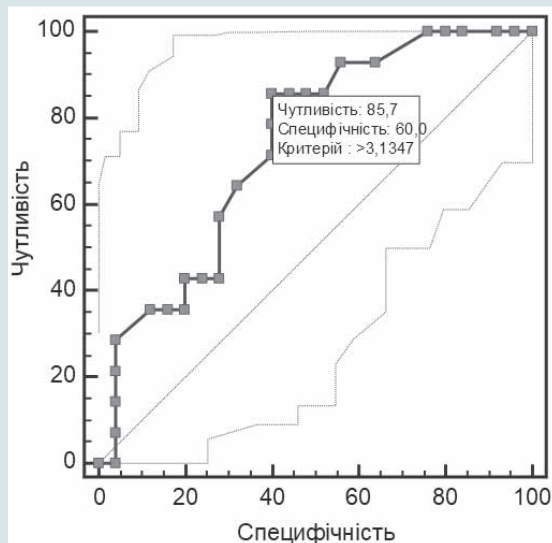


Рис. 1. Графік чутливості та специфічності рівня інтерлейкіну-6 (85,7 % і 60 % відповідно) для прогнозування позитивної проби з дозованим фізичним навантаженням при велоергометрії у хворих на ішемічну хворобу серця з малозміненими коронарними артеріями

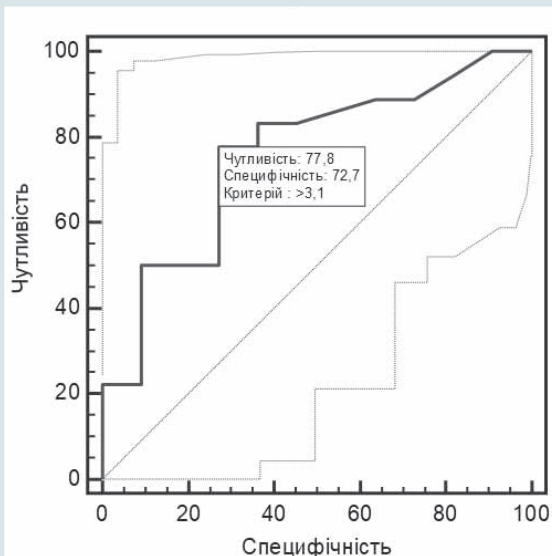


Рис. 2. Графік чутливості та специфічності рівня інтерлейкіну-6 (77,8 % і 72,7 % відповідно) для прогнозування виникнення шлуночкових екстрасистол у хворих на ішемічну хворобу серця з малозміненими коронарними артеріями

ком серйозних несприятливих серцево-судинних подій, серцево-судинною та загальною смертністю, ІМ, серцевою недостатністю в пацієнтів зі стабільною ІХС [8]. Кілька проспективних когортних досліджень показали, що рівень ІЛ-6, як і рівень високочутливого С-РБ, пов'язаний із серцево-судинним ризиком, незалежно від традиційних чинників ризику [9].

У групі хворих з ІНОСА та підвищеним ІЛ-6 була більшою питома вага жінок, що можливо пов'язано з розвитком мікросудинної дисфункції, яка частіше спостерігається в жінок [14]. Останнім часом кілька досліджень підтвердили, що мікроvasкулярна дисфункція пов'язана з несприятливим прогнозом і вищими показниками несприятливих серцево-судинних подій як у пацієнтів із гемодинамічно значущим, так і з незначущим ураженням КА [4]. До того ж, показано, що рівні ІЛ-6 корелюють з ендотеліальною дисфункцією і субклінічним атеросклерозом [3, 11, 18]. D.C. Tong та співавтори показали зв'язок запалення з мікроvasкулярною дисфункцією і пошкодженням міокарда. На думку дослідників, запалення може бути сполучною ланкою між епікардіальним і мікросудинним захворюваннями [17].

Відомо, що проведення холтерівського моніторування у хворих на ІХС дозволяє виявити не тільки ознаки ішемії, а й визначити варіабельність серцевого ритму, виникнення екстрасистолічної аритмії, шлуночкових та передсердних тахікардій. У хворих з ІНОСА встановлено позитивний кореляційний зв'язок між кількістю шлуночкових екстрасистол та рівнем ІЛ-6, як відомо, шлуночкова екстрасистоля є предиктором несприятливого прогнозу в подальшому у таких хворих [4, 5].

Особливої уваги потребують пацієнти з малозміненими КА та підвищеним рівнем ІЛ-6, оскільки такі пацієнти мають високий ризик виникнення шлуночкових екстрасистол, про що свідчать результати проведеного ROC-аналізу. Можливо, при більшій кількості спостережень буде виявлено статистично значущу залежність між рівнем ІЛ-6 та ризиком раптової смерті у хворих з ІНОСА [5, 13].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: проєкт дослідження, редагування, критичний огляд статті – В.Ц.; збір матеріалу, огляд літератури, написання статті – Т.П.

Частка пацієнтів у групі з ІНОСА мала позитивний навантажувальний стрес-тест, і хоча цей метод має невисоку чутливість, проте було виявлено позитивні кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-6 та позитивним тестом [13].

Враховуючи, що ІЛ-6 є запальним цитокином, можемо припустити, що патогенетичні механізми розвитку ішемії при фізичному навантаженні частково можуть бути зумовлені наявністю системного запалення в пацієнтів з ІНОСА [1].

Обмеженням нашого дослідження була відсутність можливості проведення в нашому центрі магнітно-резонансної томографії серця та внутрішньосудинного ультразвукового дослідження або оптичної когерентної томографії.

Висновки

Встановлено, що у хворих на ішемічну хворобу серця з підвищеним рівнем інтерлейкіну-6 статистично значуще більшою була частка жінок у групі з малозміненими коронарними артеріями (66,7 %) порівняно з пацієнтами зі стенозуювальним атеросклерозом (26,7 %; $p = 0,033$).

Виявлена асоціація між рівнем інтерлейкіну-6 та частотою шлуночкових екстрасистол у хворих на ішемічну хворобу серця з малозміненими коронарними артеріями, про що свідчить позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,44$; $p = 0,025$), а також результати ROC-аналізу.

За допомогою кореляційного аналізу та ROC-аналізу встановлено, що у хворих з малозміненими коронарними артеріями та підвищеним рівнем інтерлейкіну-6 статистично значуще частіше трапляється позитивний навантажувальний стрес-тест ($r = 0,39$; $p = 0,013$).

За результатами мультиваріантного регресійного логістичного аналізу у хворих на ішемічну хворобу серця з малозміненими коронарними артеріями встановлено асоціацію між підвищеним рівнем інтерлейкіну-6 та віком, рівнем високочутливого С-реактивного білка, інфарктом міокарда в анамнезі та кількістю уражених судин ($p = 0,04$; $p = 0,01$; $p = 0,0402$; $p = 0,0367$ відповідно).

Література

1. AlBadri A., Lai K., Wei J. et al. Inflammatory biomarkers as predictors of heart failure in women without obstructive coronary artery disease: A report from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12 (5). – P. e0177684. doi: 10.1371/journal.pone.0177684.
2. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // Circulation. – 2018. – Vol. 138 (13). – P. e272–e391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549.
3. AlMahameed S.T., Ziv O. Ventricular Arrhythmias // Med. Clin. North Am. – 2019. – Vol. 103 (5). – P. 881–895. doi: 10.1016/j.mcna.2019.05.008.
4. Austen W.G., Edwards J.E., Frye R.L. et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association // Circulation. – 1975. – Vol. 51. – P. 5–40.
5. Brainin P., Frestad D., Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Cardiol. – 2018. – Vol. 254.
6. Daniels L.B. Pretenders and contenders: inflammation, c-reactive protein, and interleukin-6 // J. Am. Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6 (10). – P. e007490.
7. Gager G.M., Biesinger B., Hofer F. et al. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome // Vascul. Pharmacol. – 2020. – Vol. 135. – P. 106806.
8. Held C., White H.D., Stewart R.A.H. et al. 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. – Vol. 6 (10). – P. e005077.
9. Kaptoge S., Seshasai S.R., Gao P. et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35 (9). – P. 578–589.
10. Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G. et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41, Issue 37. – P. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
11. Levey A.S., Lesley A. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 604–612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
12. Ma J., Chen X. Anti-inflammatory therapy for coronary atherosclerotic heart disease: unanswered questions behind existing successes // Front Cardiovasc. Med. – 2021. – Vol. 7. – P. 631398.
13. Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management // J. Am. Heart Assoc. – 2012. – Vol. 1 (3). – P. e001388. doi: 10.1161/JAHA.112.001388.
14. Pai J.K., Pischon T., Ma J. et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351 (25). – P. 2599–2610. doi: 10.1056/NEJMoa040967.
15. Pargaonkar V.S., Kobayashi Y., Kimura T. et al. Accuracy of non-invasive stress testing in women and men with angina in the absence of obstructive coronary artery disease // Int. J. Cardiol. – 2019. – Vol. 282. – P. 7–15.
16. Ridker P.M., Libby P., MacFadyen J.G. et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39 (38). – P. 3499–3507.
17. Ridker P.M., MacFadyen J.G., Glynn R.J. et al. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41 (31). – P. 2952–2961.
18. Taqueti V.R., Hachamovitch R., Murthy V.L. et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization // Circulation. – 2015. – Vol. 131. – P. 19–27.
19. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. ESC Scientific Document Group; Fourth universal definition of myocardial infarction Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 72 (18). – P. 2231–2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
20. Tong D.C., Whitbourn R., MacIsaac A. et al. High-sensitivity C-reactive protein is a predictor of coronary microvascular dysfunction in patients with ischemic heart disease // Front. Cardiovasc. Med. – 2018. – Vol. 4. – P. 81.

В.И. Целуйко¹, Т.В. Пылёва²¹Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина²Харьковская медицинская академия последипломного образования

Уровень маркеров системного воспаления и клиническое течение стабильной ишемической болезни сердца в зависимости от поражения коронарных артерий

Цель работы – исследовать влияние воспалительных факторов на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у больных в зависимости от наличия стенозирующего атеросклероза коронарных артерий (КА).

Материалы и методы. Обследовано 105 больных со стабильной ИБС в возрасте 36–84 лет (в среднем $58,5 \pm 9,47$ года). Среди них было 48,6 % (n = 51) мужчин и 51,4 % (n = 54) женщин. На основании данных ангиографии больные были разделены на две группы: I группа – 53 пациента с ИБС и малоизмененными коронарными артериями (INOCA), II группа – 52 больных со стабильной ИБС, которые имели стеноз КА более 50 %. Кроме общеклинических методов обследования, всем больным определяли уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) и высокочувствительного С-реактивного белка (С-РБ). Контрольную группу составили 20 здоровых лиц, сопоставимых с больными по возрасту и полу.

Результаты. По результатам сравнительного анализа установлено, что у больных ИБС уровень ИЛ-6 был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, в I группе: 4,40 [2,12–9,56] пг/мл по сравнению с 2,46 [2,29–3,47] пг/мл ($p = 0,027$) соответственно и во II группе – 4,15 [2,80–6,68] пг/мл, что также отличалось от группы контроля ($p = 0,006$). Статистически значимых различий по уровню ИЛ-6 между группами больных ИБС в зависимости от наличия и степени выраженности поражения коронарных артерий не выявлено ($p = 0,99$). Среди больных ИБС уровень ИЛ-6 был повышен у 40,7 % ($n = 22$) больных с INOCA и у 34,6 % ($n = 18$) пациентов со стенозирующим атеросклерозом (II группа) ($p = 0,22$). Однако при более глубоком анализе факторов влияния на уровень ИЛ-6, было обнаружено что в группе с малоизмененными КА статистически значимо большей была доля женщин с повышенным уровнем ИЛ-6 (66,7 %; $n = 10$) по сравнению с женщинами со стенозирующим атеросклерозом (26,7 %; $n = 4$; $p = 0,033$). Выявлены положительные корреляционные связи между уровнем ИЛ-6 и частотой возникновения желудочковых экстрасистол у пациентов I группы ($r = 0,44$; $p = 0,025$), а также уровнем ИЛ-6 и позитивной пробой с дозированной физической нагрузкой при велоэргометрии ($r = 0,39$; $p = 0,01$), уровнями ИЛ-6 и высокочувствительного С-РБ ($r = 0,43$; $p = 0,004$). По результатам мультивариантного регрессионного логистического анализа установлены ассоциации у больных с INOCA между повышенным уровнем ИЛ-6 и возрастом, уровнем высокочувствительного С-РБ, ИМ в анамнезе и количеством пораженных сосудов ($p = 0,04$; $p = 0,01$; $p = 0,04$; $p = 0,037$ соответственно).

Выводы. Установлены статистически значимые различия уровня ИЛ-6 у больных с ИБС по сравнению с группой контроля. Выявлено, что у больных ИБС с повышенным уровнем ИЛ-6 статистически значимо большей была доля женщин в группе с малоизмененными КА, по сравнению с пациентами со стенозирующим атеросклерозом ($p = 0,033$). Обнаружены ассоциации между уровнем ИЛ-6 и частотой возникновения желудочковых экстрасистол, а также позитивным нагрузочным стресс-тестом у больных с INOCA. По результатам мультивариантного регрессионного логистического анализа установлены ассоциации у больных с INOCA между повышенным уровнем ИЛ-6 и возрастом, уровнем высокочувствительного С-РБ, ИМ в анамнезе и количеством пораженных сосудов ($p = 0,04$; $p = 0,01$; $p = 0,0402$; $p = 0,0367$ соответственно).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ишемия с малоизмененными коронарными артериями, INOCA, интерлейкин-6, высокочувствительный С-реактивный белок.

V.I. Tseluyko ¹, T.V. Pylova ²

¹ V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Level of systemic inflammation markers and clinical course in patients with stable ischemic heart disease with and without coronary atherosclerosis

The aim – to investigate the relation between levels of inflammatory factors and clinical course of the ischemic heart disease with and without coronary atherosclerosis.

Materials and methods. We examined 105 patients with stable ischemic heart disease (IHD), age 36 to 84 years (mean age 58.5 ± 9.47 years). There were 48.6 % ($n = 51$) men and 51.4 % ($n = 54$) women. Based on angiography data, patients were divided into two groups: group I – 53 patients with IHD and non-obstructive coronary arteries (INOCA), group II – 52 patients diagnosed with stable IHD with more than 50 % stenosis. In addition to general clinical methods of examination, the levels of interleukin-6 (IL-6) and highly sensitive C-reactive protein (hsCRP) were determined in all patients. The control group consisted of 20 healthy individuals compared by age and sex.

Results. According to the results, it was found that in patients with IHD the level of IL-6 was significantly higher compared to the control, in group I: 4.40 [2.12–9.56] pg/ml and 2.46 [2.29–3.47] pg/ml, respectively ($p = 0.027$), and in group II – 4.15 [2.80–6.68] pg/ml, which also differed from the control group ($p = 0.006$). There was no significant difference in the level of IL-6 between groups of patients with IHD depending on the lesion of the coronary arteries ($p = 0.99$). Among patients with IHD, the level of IL-6 was increased in 40.7 % ($n = 22$) of patients with INOCA and 34.6 % ($n = 18$) in patients with stenotic atherosclerosis (group II) ($p = 0.22$). However, the proportion of women with elevated levels of IL-6 was higher in the INOCA (66.7 %) compared to women with stenotic atherosclerosis (26.7 %) ($p = 0.033$). Positive correlations were found between the level of IL-6 and the incidence of ventricular arrhythmias in patients of group I ($r = 0.44$, $p = 0.025$), as well as between IL-6 and positive cycling stress-test ($r = 0.39$, $p = 0.01$), IL-6 and hsCRP ($r = 0.43$, $p = 0.004$). According to the results of multivariate regression logistic analysis, an association was established in patients with INOCA between elevated levels of IL-6 and age, hsCRP, history of myocardial infarction and the number of affected vessels ($p = 0.04$, $p = 0.01$, $p = 0.04$, $p = 0.037$ respectively).

Conclusions. Significant differences in the level of IL-6 were found in patients with IHD compared to the control group. It was found that in patients with elevated levels of IL-6, there was higher proportion of women in the INOCA group, compared to the patients with stenotic atherosclerosis. An association was established in patients with INOCA between elevated levels of IL-6 and age, history of myocardial infarction and the number of affected vessels.

Key words: ischemic heart disease, INOCA, interleukin-6, highly sensitive C-reactive protein.