

DOI: 10.26693/jmbs03.06.088

УДК 616.132.2-036.11-06:616.127-005.8-089.884-089.163/.168.1-039.72

Веремчук С. Ф.<sup>1,3</sup>, Фуркало А. С.<sup>1,2</sup>, Дзюба Д. О.<sup>1</sup>,  
Хохлов А. В.<sup>2</sup>, Лоскутов О.А.<sup>1,2</sup>.

## ДИНАМІКА РІВНЯ ІНТЕРЛЕЙКІНА-6, ЯК РАНЬОГО МАРКЕРА ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ КОРОНАРНОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

<sup>1</sup> НМАПО імені П. Л. Шупика, Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Київ, Україна

<sup>2</sup> ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ, Україна

<sup>3</sup> Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ, Україна

veremchuks@ukr.net

Робота присвячена дослідженню динаміки рівня інтерлейкіна-6 (IL-6), як раннього маркера запальної відповіді після проведення коронарної реваскуляризації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

В дослідження ввійшло 43 пацієнта, котрим проводили імплантацію стентів з приводу гострого коронарного синдрому, який включав в себе інфаркт міокарду (18 чоловіків та 5 жінок, у віці 61,3–82,1 років, в середньому 69,0 ± 7,4 років), та нестабільну стенокардію (15 чоловіків та 5 жінок у віці 61,7–77,2 років, в середньому 68,3 ± 6,9 років).

Визначення розподілів значень С-реактивного білку та IL-6 оцінювалися перед процедурою, на 10-й та 60-й хвиликах.

Отримані дані показали, що динаміка рівня С-реактивного білку, протягом першої післяопераційної години в групах пацієнтів з нестабільною стенокардією і гострим інфарктом міокарда не виявляла статистично достовірних змін ( $p > 0,5$ ). Навпаки зміни значень IL-6 носили достовірний характер: у пацієнтів з нестабільною стенокардією, через 10 хв. після імплантації стента, рівень IL-6 зростав на 18,5 ± 1,7% ( $p = 0,0134$ ), а через 1 годину після стентування, його значення перевищували вихідний рівень на 28,97 ± 1,7% ( $p = 0,00129$ ); у пацієнтів, з гострим інфарктом міокарда через 1 годину після коронарної реваскуляризації значення IL-6 зростали на 37,8 ± 2,4% ( $p = 0,00133$ ).

На 1-у добу спостереження, у пацієнтів з кардіогенним шоком показники IL-6 були в середньому на 36,8 ± 1,68% вище, в порівнянні з аналогічними значеннями, отриманими в групі пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без гемодинамічних порушень ( $p = 0,0127$ ). На 10-у добу після гострого інфаркта міокарда, у пацієнтів, у яких перебіг затворювання був ускладнений кардіогенним шоком,

спостерігалася тенденція збільшення значень IL-6 щодо попередніх показників в середньому на 28,2 ± 1,8%. А по відношенню до значень рівня даного інтерлейкіну, який спостерігався у пацієнтів з неускладненим перебігом, його показники були вище на 19,83 ± 2,04% ( $p = 0,00127$ ).

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок про діагностичну цінність показників IL-6 для характеристики клінічного перебігу гострого інфаркта міокарда: значення IL-6, що знаходилися в межах 39,75 ± 2,1 пг/мл були характерними для пацієнтів, у яких клінічний перебіг гострого інфаркта міокарда ускладнювався кардіогенним шоком.

Проведений в групах дослідження одновимірний логістичний регресійний аналіз показників, асоційованих з 90-денною летальністю, показав, що найбільш значущими незалежними предикторами фатальних результатів були: рівень IL-6 (OR = 17,58; 95%CI = 6,47-47,48;  $p = 0,00012$ ), кардіогенний шок (OR = 16,85; 95%CI = 6,51-43,49;  $p = 0,00011$ ), фракція викиду (OR = 20,81; 95%CI = 5,95-72,21;  $p = 0,00014$ ), функціональний клас по NYHA (OR = 25,51; 95%CI = 8,27-79,12;  $p = 0,00013$ ).

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, кардіогенний шок.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана у відповідності з основними напрямками НДР кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П. Л. Шупика: «Інтенсивна терапія гострого коронарного синдрому з підйомом сегмента ST при проведенні ендovasкулярної реканалізації міокарда», № держ. реєстрації 0117U002055.

**Вступ.** Достовірно відомо, що у пацієнтів, яким проводились черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ), активація запальних реакцій може підвищувати ризик виникнення ускладнень [1]. Власне черезшкірне коронарне втручання може виступати саме по собі тригером розвитку запальних реакцій [2]. Згідно з даними Delhaye С. та співавт., підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) через 48 годин після ЧКВ корелює з підвищеним ризиком розвитку кардіологічних ускладнень [1].

Клінічні дослідження показали, що ЧКВ з імплантацією стенту призводить до активації лейкоцитів та тромбоцитів як локально в коронарному синусі, так і системно в периферичному кровообігу. Це в свою чергу збільшує експресію молекул адгезії та формування тромбоцитарно-лейкоцитарних комплексів [3]. У пацієнтів, в яких виявляється високий рівень активованих прозапальних клітин, спостерігається більш високий ризик рестенозу та серцевих подій після успішної імплантації стента [3].

На сьогоднішній день, досліджено зміни запальних маркерів через 24–72 години після ЧКВ, однак немає повного опису динаміки запальних факторів після даної процедури [3, 4].

Встановлено, що запальні реакції завжди присутні при розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), причому їх ступінь залежить від рівня нестабільності бляшки. Зокрема, С-реактивний білок (СРБ) є маркером запалення, рівень якого асоціюється зі ступенем прогресування нестабільності бляшки [5]. Даний протеїн є білком гострої фази запалення, що утворюється гепатоцитами. В той же час, синтез СРБ у гепатоцитах індукується інтерлейкіном-6 (ІЛ-6), підвищений рівень якого вважається потужним маркером підвищеної смертності при гострому коронарному синдромі (ГКС) [6]. Крім того, у пацієнтів з підвищеним рівнем ІЛ-6 частіше спостерігається симптоматична застійна серцева недостатність, більші кінцево-діастолічні та кінцево-сistolічні діаметри лівого шлуночка, збільшення розмірів лівого передсердя та гірший результат лікування нестабільної стенокардії [7].

Таким чином, визначення динаміки ранніх маркерів запалення після ЧКВ дозволить виявити можливі тригери стент-індукованого запального каскаду, що стане корисним для стратифікації ризику та визначення майбутніх терапевтичних напрямків.

**Метою даної роботи** було дослідження динаміки рівня інтерлейкіна-6, як раннього маркера запальної відповіді після проведення коронарної ревазуляризації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

**Об'єкт і методи дослідження.** У дослідження послідовно було залучено 43 пацієнта, котрим з

05.2018 р. по 08.2018 р. у ДУ «Інститут серця МОЗ України» та клінічній лікарні «Феофанія» ДУС проводили ЧКВ з імплантацією стентів з приводу гострого коронарного синдрому, який включав у себе інфаркт міокарду (ІМ) (18 чоловіків та 5 жінок, у віці 61,3-82,1 років, в середньому  $69,0 \pm 7,4$  років), та нестабільну стенокардію (НС) (15 чоловіків та 5 жінок у віці 61,7-77,2 років, в середньому  $68,3 \pm 6,9$  років).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз гострого коронарного синдрому ставився, якщо у пацієнтів спостерігалось зростання креатинінази МВ у 3 рази відносно верхньої межі норми або при концентрації тропоніну І більше, ніж 0,15 нг/мл. НС діагностувалась у пацієнтів, в яких вперше виникла стенокардія, та при прогресуванні функціонального класу стенокардії протягом попередніх місяців (з рівнем тропоніну І менше, ніж 0,15 нг/мл).

Діагноз гострий інфаркт міокарда (ГІМ) виставлявся на підставі клінічних даних (інтенсивний ангінозний напад, що не купірувався більше ніж за 30 хв.); даних ЕКГ (наявність патологічного зубця Q, підвищення сегмента ST мінімум на 2 мм від ізолінії або його депресія більш ніж на 2 мм, інверсія зубця T); показниках клінічного аналізу крові: лейкоцитоз, підвищення рівня ферментів у сироватці крові (тропонін І, МВ – КФК, АСТ, ЛДГ); даних УЗД серця (виявлення зон акінезії).

Середній час надходження хворих до відділення від початку симптомів розвитку ГІМ склав  $115,4 \pm 37,4$  хв. Площа ураження міокарда лівого шлуночка при підрахунку QRS-індексу становила у середньому  $20,4 \pm 1,2\%$ . У 7 (30,4% випадків) пацієнтів спостерігалися симптоми розвитку кардіогенного шоку.

Усі пацієнти отримували аспірин у дозі 325 мг щодня. Крім того, майже половина хворих раніше отримували статини. Клопідогрель вводили у вигляді навантажувальної дози 600 мг перед або безпосередньо після імплантації внутрішньокоронарного стента, а потім 75 мг на день протягом 30 днів. Всі пацієнти отримували внутрішньовенний нефракціонований гепарин під час процедури, дозування якого контролювалось цільовим активованим тромбoplastиновим часом. Загальна характеристика обстежених пацієнтів представлено в **табл. 1**.

**Таблиця 1** – Клінічні та процедурні характеристики пацієнтів, які увійшли до дослідження

Параметри	n	%
Вік (роки)	68,65 ± 7,55	
<70	30	69,8
≥70	13	30,2
Чол./Жін.	33/10	76,7/23,3
Анамнез:		
Куріння	16	37,2
Діабет	11	25,6
СН	31	72,1
Артеріальна Гіпертензія	24	55,8
Клінічні ознаки:		
Позитивний ГКС (ГІМ)	23	53,5
НС	20	46,5
Перипроцедурні ліки:		
Аспірин	41	95,3
Клопідогрель	22	51,1
Бета-блокатори	36	83,7
Нітрати	14	32,6
Інгібітори АПФ	9	20,9
Статини	31	72,1
НФГ	12	27,9
НМГ	2	4,7
Артерії, які стентувалися:		
Ліва огинаюча	12	27,9
Ліва передня низхідна	15	34,9
Права	16	37,2
Кількість стентів	1,6 ± 0,4	

*Примітки:* СН – серцева недостатність; ГКС – Гострий коронарний синдром; ГІМ – Гострий інфаркт міокарда; НС – нестабільна стенокардія; АПФ – ангіотензин перетворюючий фермент; НФГ – нефракціонований гепарин; НМГ – низькомолекулярний гепарин.

Зразки крові для визначення значень С-реактивного білку (СРБ) та ІЛ-6 забирали в момент ЧКВ, через 10 хв. після імплантації коронарного стенту та через 1 годину після завершення процедури. В подальшому, зразки крові забирались в кінці першої доби перебування в стаціонарі, на п'яту та десяту добу після виконання черезшкірної коронарної реканалізації.

Сироватку крові готували шляхом центрифугування (1600 г протягом 15 хвилин), а зразки зберігали при -80 °С до проведення аналізу.

Визначення рівня СРБ (чутливість 0,35 нг/мл) проводили за стандартизованим методом з вивільненням імуносорбентів (Alpha Diagnostic Interna-

tional, San Antonio, TX). ІЛ-6 (чутливість 2 пг/мл) вимірювали за допомогою методу ELISA (Bio-Source Europe S.A., Nivelles, Бельгія).

Для показників, які продемонстрували зростання протягом першої години, і для окремих характеристик пацієнтів, проводився однофакторний аналіз за допомогою точного тесту Фішера або t-тесту Ст'юдента. Ці характеристики включали вік, стать, кардіальні фактори ризику, тип ГКС та концентрацію протизапальних маркерів перед ЧКВ. З цією метою використовувалось програмне забезпечення SAS Statistical Software. Значення  $p \leq 0,05$  вважалося достовірним.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Проводячи порівняльний аналіз динаміки СРБ і ІЛ-6 в обстежених групах, було виявлено, що через 10 хв. після імплантації стента і відновлення ефективного коронарного кровотоку по інфаркт-пов'язаній артерії, в групі пацієнтів з НС спостерігалось зниження рівня СРБ на  $8,3 \pm 0,4\%$  щодо вихідного рівня ( $p = 0,7832$ ) (табл. 2).

Через 1 годину після виконання рентгенендоваскулярної процедури, показники СРБ зростали на  $10,8 \pm 1,57\%$  ( $p = 0,6831$ ) щодо попередніх значень і були на  $2,6 \pm 0,3\%$  більше в порівнянні з вихідним рівнем ( $p = 0,8692$ ) (табл. 2).

У пацієнтів з ГІМ, через 10 хв. після постановки стента, показники СРБ становили  $6,82 \pm 0,84$  мг/л, що на  $3,9 \pm 0,42\%$  було менше, в порівнянні з вихідним рівнем ( $p = 0,9235$ ) (табл. 2).

Через 1 годину після коронарної ангіопластики, значення СРБ в даній групі обстежених зросло на  $15,1 \pm 1,2\%$  ( $p = 0,5875$ ) і перевищувало вихідний рівень на  $15,5 \pm 1,4\%$  ( $p = 0,5691$ ) (табл. 2).

Таким чином, динаміка рівня СРБ, протягом першої післяопераційної години в групах пацієнтів з НС і ГІМ не виявляла статистично достовірних змін ( $p > 0,5$ ).

На відміну від динаміки СРБ, зміни значень ІЛ-6 в періоді обстеження носили статистично достовірний характер. Так у пацієнтів з НС, через 10 хв. після імплантації стента, рівень ІЛ-6 зростав на  $18,5 \pm 1,7\%$  ( $p = 0,0134$ ), а через 1 годину після ЧКВ, його значення перевищували вихідний рівень на  $28,97 \pm 1,7\%$  ( $p = 0,00129$ ) (табл. 2).

У пацієнтів, з ГІМ, зміни показників ІЛ-6 носили ще більш виражений характер: через 1 годину піс-

**Таблиця 2** – Динаміка СРБ і ІЛ-6 в обстежених групах протягом першої години після стентування КА

Група	СРБ (мг/л)			ІЛ-6 (пг/мл)		
	До ЧКВ	ч/з 10 хв.	ч/з 1 годину	До ЧКВ	ч/з 10 хв.	ч/з 1 годину
НС (n = 20)	4,8 ± 0,32	4,4 ± 0,91	4,93 ± 1,34	15,72 ± 0,44	19,3 ± 1,26 <sup>1</sup>	22,13 ± 3,52 <sup>1</sup>
ГІМ (n = 23)	7,1 ± 0,43	6,82 ± 0,84	8,03 ± 1,02	23,17 ± 0,38	24,1 ± 1,37	37,24 ± 4,61 <sup>1</sup>

*Примітки:* <sup>1</sup> –  $p < 0,001$  в порівнянні з попередніми показниками; НС – нестабільна стенокардія; ГІМ – гострий інфаркт міокарда; СРБ – С-реактивний білок; ІЛ-6 – інтерлейкін-6; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання.

ля коронарної ревазуляризації значення IL-6 зростали на  $37,8 \pm \pm 2,4\%$  ( $p = 0,00133$ ) (табл. 2).

Динаміка СРБ і IL-6 у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда на протязі перших 10 діб, представлена на рис. 1.

При аналізі змін показників СРБ у пацієнтів, що поступили в стаціонар на рентгенендоваскулярну реканалізацію інфарктопов'язаної артерії, було визначено, що на 5-ту добу після ІМ і проведеного стентування, рівень даного білка знижувався на  $53,1 \pm 9,8\%$  ( $p = 0,00014$ ). До 10-ї доби його показники були рівні  $5,3 \pm 1,17$  і не мали достовірних статистичних відмінностей з попередніми значеннями ( $p = 0,2471$ ) (рис. 1).

Щодо показників IL-6 у пацієнтів даної групи було визначено, що рівень даного інтерлейкіну до 5-тої доби після ІМ і проведеної ендovasкулярної реканалізації, знижувався в середньому на  $51,4 \pm \pm 5,2\%$  ( $p = 0,00013$ ). На 10-ту добу рівень IL-6 у пацієнтів даної групи підвищувався в середньому на  $27,85 \pm 2,3\%$  ( $p = 0,00142$ ) від попередніх значень і становив  $67,4 \pm 4,8\%$  від рівня, зафіксованого в 1-у добу (рис. 1).

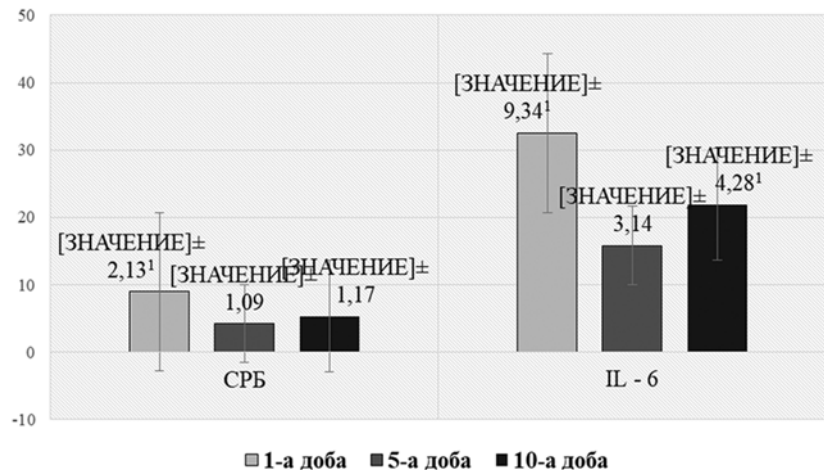
При аналізі внутрішньогрупової динаміки рівня IL-6 у обстежених з ГІМ нами були отримана залежність між пацієнтами у яких перебіг захворювання було ускладнено кардіогенним шоком (КШ) та пацієнтами, у яких інфаркт міокарда не ускладнювався гемодинамічними порушеннями (табл. 3).

Як видно з наведеної табл. 3, на 1-у добу спостереження, у пацієнтів з кардіогенним шоком показники IL-6 були в середньому на  $36,8 \pm 1,68\%$  вище, в порівнянні з аналогічними значеннями, отриманими в групі пацієнтів з ГІМ без гемодинамічних порушень ( $p = 0,0127$ ) (табл. 3). До п'ятої доби перебування в стаціонарі, рівень IL-6 у даній категорії

**Таблиця 3** – Динаміка рівня IL-6 в залежності від клінічного перебігу захворювання у пацієнтів з ГІМ (N = 23)

Період спостереження	Значення IL-6 (пг/мл)	
	Неускладнений перебіг ГІМ (n = 16)	КШ (n = 7)
1-а доба	$25,14 \pm 1,97$	$39,75 \pm 2,1^*$
5-а доба	$13,8 \pm 1,14$	$17,41 \pm 1,53^*$
10-а доба	$19,45 \pm 1,83$	$24,26 \pm 1,92^*$

Примітки:  $^1 p < 0,05$ ; ГІМ – гострий інфаркт міокарда; КШ – кардіогенний шок.



**Рис. 1.** Динаміка СРБ і IL-6 у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда

Примітка:  $^1 p < 0,05$  в порівнянні з відповідними внутрішньогруповими значеннями.

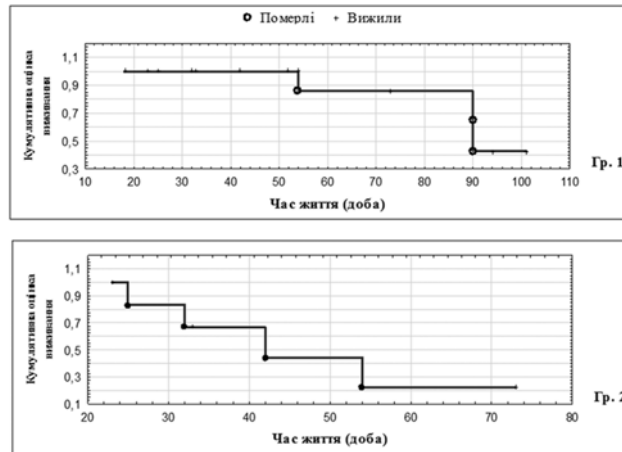
пацієнтів знижувався в середньому на  $56,2 \pm 4,3\%$  та перевищував подібні показники, які були зафіксовані в групі порівняння на  $20,74 \pm 2,21\%$  ( $p = 0,00143$ ). На 10-у добу після розвитку ГІМ, у пацієнтів, у яких перебіг ГІМ був ускладнений КШ спостерігалася тенденція відносного збільшення значень IL-6 щодо попередніх показників в середньому на  $28,2 \pm 1,8\%$ . А по відношенню до значень рівня даного інтерлейкіну, який спостерігався у пацієнтів з неускладненим перебігом, його показники були вище на  $19,83 \pm 2,04\%$  ( $p = 0,00127$ ) (табл. 3).

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок про діагностичну цінність показників IL-6 для характеристики клінічного перебігу ГІМ: значення IL-6, що знаходилися в межах  $39,75 \pm 2,1$  пг/мл були характерними для пацієнтів, у яких клінічний перебіг ГІМ ускладнювався кардіогенним шоком.

Для підтвердження положення про вплив рівня IL-6 на віддалені клінічні результати, ми провели аналіз відстроченої 3-х місячної виживаємості між двома групами пацієнтів: групою пацієнтів з ГІМ, у яких вихідний рівень IL-6 був  $> 27,11$  пг/мл і пацієнтами, у яких вихідний рівень IL-6 був  $< 27,11$  пг/мл. Кінцевою точкою при цьому був летальний результат (рис. 2).

Як видно з представленої оцінки виживання (рис. 2), криві Каплан – Мейєра йшли паралельно до 25 доби після виписки зі стаціонару. Далі криві розходилися.

Показник померлих пацієнтів, у яких значення IL-6 були  $> 27,11$  пг/мл протягом 3-х місячного періоду спостереження, склав  $57,1\%$  випадків, тоді, як показник летальності у хворих з рівнем IL-6  $< 27,11$  пг/мл за аналогічний період складав  $18,75\%$



**Рис. 2.** Графік оцінки виживання в групах обстеження за даними 3-місячного проспективного спостереження

*Примітка:* Гр.1 – пацієнти з ГІМ і початковим рівнем ІЛ-6 > 27,11 пг/мл; Гр.2 – пацієнти з ГІМ і початковим рівнем ІЛ-6 < 27,11 пг/мл).

випадків, що було на 38,35% менше, щодо групи обстежених з високими показниками ІЛ-6 (рис. 2).

У роботі був проведений одновимірний логістичний регресійний аналіз показників, що досліджувалися, асоційованих з 90-денною летальністю, у результаті якого було виявлено, що група хворих з ІЛ-6 > 27,11 пг/мл, мала значно більшу кількість випадків кардіогенного шоку і більш високий клас серцевої недостатності за Killip (табл. 4).

**Таблиця 4** – Одновимірний логістичний регресійний аналіз показників, асоційованих з 90-денною летальністю

Показник	Відношення шансів (OR)	Довірчий інтервал (95%CI)	Достовірність (p – value)
Вік (роки) (≥70 / <70)	2,34	0,98 – 5,56	0,0561
Чол. / Жін.	3,56	1,48 – 8,559	0,0049
З / без АГ	0,61	0,23 – 1,51	0,287
З / без цукрового діабету	1,52	0,63 – 3,64	0,329
З / без куріння	1,08	0,47 – 2,530	0,869
З / без гіперхолестеринемії	0,721	0,31 – 1,68	0,429
ІЛ-6 (≥27,11 / < 27,11) (пг/мл)	17,58	6,47 – 47,48	0,00012
СРБ (мг/л)	1,04	1,01 – 1,042	0,049
З / без КШ	16,85	6,51 – 43,49	0,00011
ФВ (%) (<40 / ≥40)	20,81	5,95 – 72,21	0,00014
ФК ХСН (≥NYHA 3)	25,51	8,27 – 79,12	0,00013

*Примітка:* АГ – артеріальна гіпертензія; ІЛ-6 – інтерлейкін-6; СРБ – С-реактивний білок; КШ – кардіогенний шок; ФВ – фракція викиду; ФК – функціональний клас; ХСН – хронічна серцева недостатність.

Даний аналіз також показав, що найбільш значущими незалежними предикторами фатальних випадків були: рівень ІЛ-6 (OR = 17,58; 95%CI = 6,47–47,48; p = 0,00012), кардіогенний шок (OR = 16,85; 95%CI = 6,51-43,49; p = 0,00011), фракція викиду (OR = 20,81; 95%CI = 5,95-72,21; p = 0,00014), функціональний клас по NYHA (OR = 25,51; 95%CI = 8,27-79,12; p = 0,00013) (табл. 4).

Таким чином, дане дослідження продемонструвало, що кожен з 4 перерахованих вище чинників (ІЛ-6 ≥27,11 пг/мл, КШ, ФВ <40%, ФК по NYHA ≥3) достовірно впливав на післяопераційне клінічний перебіг захворювання і визначав несприятливий результат після ГІМ та проведеної коронарної реканалізації.

**Висновки**

- Динаміка рівня СРБ, протягом першої післяопераційної години в групах пацієнтів з НС і ГІМ не виявляла статистично достовірних змін (p>0,5). Навпаки зміни значень ІЛ-6 носили достовірний характер: у пацієнтів з НС, через 10 хв. після імплантації стента, рівень ІЛ-6 зростав на 18,5 ± 1,7% (p = 0,0134), а через 1 годину після стентування, його значення перевищували вихідний рівень на 28,97 ± 1,7% (p = 0,00129); у пацієнтів, з ГІМ через 1 годину після коронарної ревазуляризації значення ІЛ-6 зростали на 37,8 ± 2,4% (p = 0,00133).
- На 1-у добу спостереження, у пацієнтів з кардіогенним шоком (КШ) показники ІЛ-6 були в середньому на 36,8 ± 1,68% вище, в порівнянні з аналогічними значеннями, отриманими в групі пацієнтів з ГІМ без гемодинамічних порушень (p = 0,0127). На 10-у добу після ГІМ, у пацієнтів, у яких перебіг ГІМ був ускладнений КШ спостерігалася тенденція збільшення значень ІЛ-6 щодо попередніх показників в середньому на 28,2 ± 1,8%. А по відношенню до значень рівня даного інтерлейкіну, який спостерігався у пацієнтів з неускладненим перебігом, його показники були вище на 19,83 ± 2,04% (p = 0,00127).
- Отримані дані дозволяють зробити висновок про діагностичну цінність показників ІЛ-6 для характеристики клінічного перебігу ГІМ: значення ІЛ-6, що знаходилися в межах 39,75 ± 2,1 пг/мл були характерними для пацієнтів, у яких клінічний перебіг ГІМ ускладнювався кардіогенним шоком.
- Проведений в групах дослідження одновимірний логістичний регресійний аналіз показників, асоційованих з 90-денною летальністю, показав, що найбільш значущими незалежними предикторами фатальних результатів були: рівень ІЛ-6 (OR = 17,58; 95%CI = 6,47–47,48; p = 0,00012), кардіогенний шок (OR = 16,85; 95%CI = 6,51-43,49; p = 0,00011), фракція викиду (OR = 20,81; 95%CI = 5,95-72,21; p = 0,00014), функціональний клас по NYHA (OR = 25,51; 95%CI = 8,27–79,12; p = 0,00013).

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення впливу запальних та прозапальних факторів (IL-1, TnF- $\alpha$ , IL-6) на клінічний перебіг гострого коронарного синдрому після проведення черезшкірної коронарної реканалізації.

### References

1. Delhaye C, Sudre A, Lemesle G, Maréchaux S, Broucqsault D, Hennache B, et al. Preprocedural high-sensitivity C-reactive protein predicts death or myocardial infarction but not target vessel revascularization or stent thrombosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2009; 10(3): 144-50. PMID: 19595394. DOI: 10.1016/j.carrev.2009.01.005
2. Sakr SA, Ramada MM. The inflammatory response to percutaneous coronary intervention is related to the technique of stenting and not the type of stent. *The Egyptian Heart Journal*. 2016; 68 (Iss 1): 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2015.02.004>
3. Demyanets S, Tentzeris I, Jarai R, Katsaros KM, Farhan S, Wonnerth A, et al. An increase of interleukin-33 serum levels after coronary stent implantation is associated with coronary in-stent restenosis. *Cytokine*. 2014; 67(2): 65-70. PMID: 24725541. PMCID: PMC3996548. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.02.014
4. Gao J, Liu Y, Cui RZ, et al. Relationship of interleukin-6-572C/G promoter polymorphism and serum levels to post-percutaneous coronary intervention restenosis. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126(6): 1019 – 25. PMID: 23506572
5. Ambrose J, A Singh M. Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *F1000Prime Rep*. 2015; 7: 08. PMID: 25705391. PMCID: PMC4311268. DOI: 10.12703/P7-08
6. Wang XH, Liu SQ, Wang YL, Jin Y. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome. *Genet Mol Res*. 2014; 13(2): 4260-6. PMID: 25036169. DOI: 10.4238/2014.June.9.11
7. Cheng T, Wang XF, Hou YT, Zhang L. Correlation between atrial fibrillation, serum amyloid protein A and other inflammatory cytokines. *Mol Med Rep*. 2012; 6(3): 581-4. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.934>

УДК 616.132.2-036.11-06:616.127-005.8-089.884-089.163/.168.1-039.72

### ДИНАМИКА УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6, КАК РАННЕГО МАРКЕРА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ КОРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

**Веремчук С. Ф., Фуркало А. С., Дзюба Д. О., Хохлов А. В., Лоскутов О. А.**

**Резюме.** Работа посвящена исследованию динамики уровня интерлейкина-6 (IL-6) как раннего маркера воспалительного ответа после проведения коронарной ревазуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом.

В исследование вошло 43 пациента, которым проводили имплантацию стентов при остром коронарном синдроме, включающем инфаркт миокарда (18 мужчин и 5 женщин в возрасте 61,3–82,1 лет, в среднем  $69,0 \pm 7,4$  лет), и нестабильную стенокардию (15 мужчин и 5 женщин в возрасте 61,7–77,2 лет, в среднем  $68,3 \pm 6,9$  лет).

Определение значений С-реактивного белка РБ и IL-6 оценивалось перед процедурой, на 10-й и 60-й минутах.

Полученные данные показали, что динамика уровня С-реактивного белка в течение первого послеоперационного часа в группах пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда не показывала статистически достоверных изменений ( $p > 0,5$ ). Напротив, изменения значений IL-6 носили достоверный характер: у пациентов с нестабильной стенокардией, через 10 мин. после имплантации стента, уровень IL-6 увеличивался на  $18,5 \pm 1,7\%$  ( $p = 0,0134$ ), а через 1:00 после стентирования его значения превышали исходный уровень на  $28,97 \pm 1,7\%$  ( $p = 0,00129$ ), у пациентов с острым инфарктом миокарда через 1:00 после коронарной ревазуляризации значения IL-6 увеличились на  $37,8 \pm 2,4\%$  ( $p = 0,00133$ ).

В первые сутки наблюдения у пациентов с кардиогенным шоком показатели IL-6 были в среднем на  $36,8 \pm 1,68\%$  выше по сравнению с аналогичными значениями, полученными в группе пациентов с острым инфарктом миокарда без гемодинамических нарушений ( $p = 0,0127$ ). На десятый день после острого инфаркта миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда осложненным кардиогенным шоком, наблюдалась тенденция увеличения значений IL-6 относительно предыдущих показателей в среднем на  $28,2 \pm 1,8\%$ . А по отношению к значениям уровня данного интерлейкина, который наблюдался у пациентов с неосложненным течением, его показатели были выше на  $19,83 \pm 2,04\%$  ( $p = 0,00127$ ).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о диагностической ценности показателей IL-6 для характеристики клинического течения острого инфаркта миокарда: значение IL-6 в пределах  $39,75 \pm 2,1$  пг/мл были характерны для пациентов, у которых клиническое течение острого инфаркта миокарда осложнялось кардиогенным шоком.

Проведений в групах дослідження одномерний логістический регресійний аналіз показателів, асоційованих з 90-денною летальністю, показав, що найбільш значимими незалежними предикторами фатальних ісходів були: рівень ІЛ-6 (OR = 17,58; 95% CI = 6,47-47,48 ; p = 0,00012), кардіогенний шок (OR = 16,85; 95% CI = 6,51-43,49; p = 0,00011), фракція виброса (OR = 20,81; 95% CI = 5,95-72,21; p = 0,00014), функціональний клас по NYHA (OR = 25,51; 95% CI = 8,27-79,12; p = 0,00013).

**Ключеві слова:** ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, кардіогенний шок.

UDC 616.132.2-036.11-06:616.127-005.8-089.884-089.163/.168.1-039.72

**Dynamics of Interleukin-6 Levels as an Early Marker of Inflammatory Response after Coronary Revascularization in Patients with Acute Coronary Syndrome**  
**Veremchuk S. F., Furkalo A. S., Dzyuba D. A., Hohlov A. V., Loskutov O. A.**

**Abstract.** *The purpose of the study was to check the dynamics of the level of interleukin-6 (IL-6) as an early marker of inflammatory response after coronary revascularization in patients with acute coronary syndrome (ACS).*

*Material and methods.* The study included 43 patients undergoing stent implantation for ACS due to myocardial infarction (MI) (18 men and 5 women, 61.3-82.1 years old, an average of 69.0 ± 7.4 years old), and unstable angina (UA) (15 men and 5 women aged 61.7-77.2, on average 68.3 ± 6.9 years old).

The determination of the distribution of CRP and IL-6 values was evaluated before the procedure, at 10<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> minutes.

*Results and discussion.* The obtained data showed that the dynamics of CRP level during the first postoperative hour in the groups of patients with UA and MI did not show statistically significant changes (p > 0.5). On the contrary, changes in the values of IL-6 were reliable: in patients with UA, 10 minutes after the stent implantation, the level of IL-6 increased by 18.5 ± 1.7% (p = 0.0134), and 1 hour after stent implantation its value exceeded the baseline of 28.97 ± 1.7% (p = 0.00129); in patients with MI 1 hour after coronary revascularization, IL-6 values increased by 37.8 ± 2.4% (p = 0.00133).

At the first day of observation, in patients with cardiogenic shock (CS), IL-6 values were on average 36.8 ± 1.68% higher compared to similar values in the group of patients with non-haemodynamic impairment of AMI (p = 0.0127). At the 10th day after AMI, in patients with a history of AMI having been complicated by CS, there was a tendency for IL-6 values to increase by 28.2 ± 1.8% on average. And in relation to the values of the level of this interleukin, which was observed in patients with uncomplicated flow, its rates were higher at 19.83 ± 2.04% (p = 0.00127).

The one-dimensional logistic regression analysis of indices associated with 90-day mortality in the study groups showed that the most significant independent predictors of fatal outcome were: IL-6 (OR = 17.58; 95% CI = 6.47-47.48; p = 0.00012); cardiogenic shock (OR = 16.85; 95% CI = 6.51-43.49; p = 0.00011); ejection fraction (OR = 20.81; 95% CI = 5.95-72.21; p = 0.00014), functional class for NYHA (OR = 25.51; 95% CI = 8.27-79.12; p = 0.00013).

*Conclusions.* Thus, the obtained data allow us to conclude on the diagnostic value of IL-6 indices for the characterization of the clinical course of AMI: values of IL-6 in the range of 39.75 ± 2.1 pg/ml were characteristic for patients with the clinical course of AMI complicated by cardiogenic shock.

**Keywords:** ischemic heart disease, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, unstable angina, cardiogenic shock.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 11.08.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування