

ТУРКОВА Н. И., МАТВЕЕВА Л. В., АЛЬ-ЗАХАР НАССЕР БАДР АБДО
ИЗМЕНЕНИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ НАРУШЕНИЯХ
СЕРДЕЧНОГО РИТМА КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Аннотация. Интерлейкины как медиаторы межклеточных и межтканевых взаимодействий играют важную роль в воспалительном процессе любой локализации. Нарушения сердечного ритма могут быть патогенетически обусловлены воздействием инфекционных агентов и иммунной дисрегуляцией, в частности, дисбалансом цитокинов. У больных с желудочковой экстрасистолией, фибрилляцией предсердий выявлены отличия количества сывороточных интерлейкинов от значений здоровых добровольцев, определена диагностическая ценность иммунных параметров.

Ключевые слова: интерлейкин, нарушения сердечного ритма, диагностический маркер.

TURKOVA N. I., MATVEEVA L. V., AL-ZAKHAR NASSER BADR ABDO
CHANGES IN SERUM INTERLEUKINS
IN HEART RHYTHM DISORDERS AS DIAGNOSTIC MARKERS

Abstract. Interleukins as mediators of intercellular and intertissue interactions play an important role in the inflammatory process of any localization. Cardiac arrhythmias can be pathogenetically caused by exposure to infectious agents and immune dysregulation, in particular, an imbalance of cytokines. In patients with ventricular extrasystole and atrial fibrillation, differences in the amount of serum interleukins from the values of healthy volunteers were revealed, and the diagnostic value of immune parameters was determined.

Keywords: interleukin, cardiac arrhythmias, diagnostic marker.

Актуальность. Нарушения сердечного ритма часто осложняют течение заболеваний сердечно-сосудистой системы и значительно увеличивают летальность больных. Так, у 75–80% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) причиной внезапной смерти является фибрилляция желудочков с предшествующей желудочковой экстрасистолией [1; 2]. Атеросклероз как этиологический фактор развития ИБС рассматривается с позиции хронического воспалительного процесса с преимущественным поражением артерий и иммунным ответом на повреждение эндотелиальной стенки при нарушении метаболизма липидов [3].

Нарушения сердечного ритма могут быть патогенетически обусловлены воздействием инфекционных агентов и иммунной дисрегуляцией, в частности, дисбалансом цитокинов. Факторами, индуцирующими активацию иммунных механизмов, при атеросклерозе и ИБС,

могут быть как инфекционные агенты (герпесвирусы – вирус простого герпеса 1-го типа, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус; коронавирус; хеликобактерии; стрептококки; хламидии и др.), так и локальные повреждения эндотелия сосудов неинфекционного генеза (при лекарственных и других воздействиях). В начале инфекционного процесса на клетки миокарда оказывается прямое цитопатическое действие микроорганизмами и их токсинами, а также присоединяются воздействия провоспалительных цитокинов и метаболические нарушения. На поздних сроках превалируют персистенция инфекционных агентов в эндотелиоцитах и/или кардиомиоцитах и запуск аутоиммунного процесса [4]. Показано, что в ряде случаев желудочковые аритмии могут быть единственным проявлением воспалительного и/или аутоиммунного процесса в сердце [5].

Ранее [6] у больных ИБС выявлены дисрегуляторные изменения активации $CD3^+$ -лимфоцитов, содержания наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, супрессия апоптоза Т-лимфоцитов, усиление цитотоксичности $CD3^+CD8^-$, $CD16^+CD56^+$ -клеток и активности В-лимфоцитов, дисбаланс антигенраспознающей и презентующей способности моноцитов, усиление микробицидного потенциала нейтрофилов, превалирование количества и активности провоспалительных цитокинов.

Интерлейкины как медиаторы межклеточных и межтканевых взаимодействий играют важную роль в воспалительном процессе любой локализации. По данным клинических исследований, увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина (IL)-6 может быть независимым предиктором развития внезапной коронарной смерти [7].

Цель исследования: разработать на основе изменений сывороточных интерлейкинов диагностические критерии нарушений ритма сердца.

Задачи исследования:

- разработать анкету клинико-anamnestического обследования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- провести анализ характера ритма сердца обследуемых лиц по данным электрокардиографии;
- проанализировать состояние сердца и сосудов обследуемых лиц по данным ультразвукового исследования (ЭХО-кардиоскопии, доплерографии);
- провести пробоподготовку и собственно иммуноферментный анализ сывороточных концентраций интерлейкинов;
- провести статистический анализ данных с сопоставлением интерлейкинового профиля с формой нарушения сердечного ритма.

Материалы и методы. Обследовали 90 больных с нарушениями сердечного ритма. Клиническими базами были Мордовская республиканская клиническая больница, Медсанчасть «Резинотехника» г. Саранск, Республиканская клиническая больница №4. В 1 группу вошли 30 пациентов с желудочковой экстрасистолией I–III классов, во 2 группу – 30 больных с желудочковой экстрасистолией IVA, IVB, V классов, в 3 группу – 30 пациентов с фибрилляцией предсердий (постоянная и персистирующая формы). Диагноз устанавливали по совокупности клинико-anamnestических и инструментальных данных.

В контрольную группу вошли 30 клинически здоровых добровольцев, не имеющих признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Все обследования проводились при информированном согласии пациентов и здоровых лиц на участие в исследовании.

Группы обследованных лиц были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Таблица 1

Распределение обследованных лиц по полу (абс.; %)

Показатель		Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
Пол	Мужчины	16; 53,3%	14; 46,7%	17; 56,7%	19; 63,3%
	Женщины	14; 46,7%	16; 53,3%	13; 43,3%	11; 36,7%

Достоверных межгрупповых различий по возрасту не выявлено.

У обследованных лиц проводились сбор жалоб, анамнеза, анкетирование, объективное обследование, венепункция с забором 5 мл крови и отделением сыворотки путем центрифугирования.

Инструментальные методы исследования – электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца, сосудов – осуществляли врачи-специалисты стационаров.

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови проводили по стандартизированным методикам врачи-лаборанты. Иммуноферментный анализ сыворотки крови с количественным определением цитокинов выполняли в иммунологической лаборатории кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии МГУ им. Н.П. Огарёва. Для определения сывороточных уровней интерлейкина (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 использовали сертифицированные наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

При статистической обработке результатов использовали непараметрические методы программы Microsoft Excel 7.0. Полученные данные отражали в виде медианы с указанием первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Сравнение показателей проводили с помощью

критерия Манна–Уитни, значимыми различия между группами считали при $p \leq 0,05$. С помощью программы MedCalc Version 18.11 вычисляли чувствительность, специфичность, диагностический критерий показателей.

Результаты. Превышение дискриминационного уровня, предложенного производителем диагностических тест-систем, сывороточных IL-1 β , IL-6 отмечалось чаще в 3 группе, реже в 1 и 2 группах больных (табл. 2), отсутствовало в контрольной группе.

Аналогично изменялось количество больных с превышением дискриминационного уровня IL-2, IL-17.

Численность больных с повышенным содержанием в сыворотке крови IL-8 в исследуемых группах изменялась не однозначно.

Достижения верхней границы нормальных значений сывороточного уровня противовоспалительного IL-10 (31 пг/мл) у здоровых лиц и больных с нарушениями ритма сердца не наблюдалось.

Таблица 2

Количество больных с превышением нормативных значений цитокинов (абс.; %)

Показатель	Диапазон нормы	1 группа	2 группа	3 группа
IL-1 β	0–11 пг/мл	4; 13,3%	7; 23,3%	11; 36,7%
IL-2	0–10 пг/мл	6; 20%	8; 26,7%	10; 33,3%
IL-6	0–10 пг/мл	2; 6,67%	5; 16,7%	7; 23,3%
IL-8	0–10 пг/мл	4; 13,3%	7; 23,3%	6; 20%
IL-17	0–5 пг/мл	2; 6,67%	5; 16,7%	7; 23,3%

У обследованных больных отмечали отличия количества сывороточных цитокинов от значений клинически здоровых добровольцев и значимые межгрупповые различия (табл. 3).

Таблица 3

Количество цитокинов (Me [Q1; Q3], пг/мл) в сыворотке крови обследованных

Показатель	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
IL-1 β	4 [3; 4]	6 [5; 8,5] *	9 [7; 10] *	10 [8; 12] *#
IL-2	2 [2; 3]	5 [4; 8] *	8 [6; 10] *	12 [8; 14] *#§
IL-6	3,9 [2; 5]	5 [3; 7] *	6 [4; 8] *	6 [5; 9] *
IL-8	4 [3; 5]	6 [5; 9] *	8 [6; 10] *	7 [5; 11] *
IL-10	11 [9; 14]	13 [12; 15]	12,5 [10; 14]	14 [13; 16]
IL-17	3 [2; 4]	5 [4; 6] *	6,5 [5; 8] *	8 [6; 9] *#

Примечание: значимые отличия от контрольной группы – *, 1 группы – #, 2 группы – §

При обследовании пациентов с желудочковой экстрасистолией, фибрилляцией предсердий наибольшая чувствительность (90,78%) определена у IL-17, при этом специфичность цитокина составила 31,75%, что не позволяет использовать его изолированное исследование, дефиниция сывороточного уровня IL-10 не имела диагностической ценности и статистической значимости.

Оптимальным при диагностике больных с нарушениями ритма сердца представляется определение комплекса IL-1 β , -2, -6, -8, что подтверждается их достаточно высокими специфичностью и чувствительностью, значениями диагностического критерия (табл. 4).

Таблица 4

Диагностическая ценность количественного анализа интерлейкинов в сыворотке крови пациентов с желудочковой экстрасистолией, фибрилляцией предсердий

Показатель	IL-1 β	IL-2	IL-6	IL-8
чувствительность, %	71,6	73,0	78,0	49,65
специфичность, %	76,2	61,9	55,6	87,30
критерий	$\geq 9,4$	> 11	≥ 7	≥ 11
P	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Заключение. Нарушения ритма сердца могут быть следствием воздействия инфекционных агентов, иммунной дисрегуляции, других факторов, способны осложнять течение сердечно-сосудистых заболеваний, требуют продолжения поиска диагностических и прогностических маркеров. У больных с желудочковой экстрасистолией, фибрилляцией предсердий выявленные отличия количества сывороточных интерлейкинов от значений здоровых добровольцев, определенная диагностическая ценность позволяют использовать дефиницию комплекса IL-1 β , -2, -6, -8 для диагностики и прогнозирования течения заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Василец Л. М., Туев А.В., Аршин Е.В., Агафонов А.В., Ратанова Е.А., Кривая А.А., Треногина К.В., Григориади Н.Е. Желудочковые нарушения ритма при артериальной гипертензии: роль биомаркеров воспаления в развитии аритмий // Вестник РАМН. – 2012. – №10. – С. 12–17.
2. Myerburg R.J. Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. – 7th ed. – Philadelphia, PA: WB Saunders, 2004. – 2400 p.
3. Desormais I., Vlachopoulos C., Aboyans V. Panvascular disease – Epidemiology and

- prevention // *Cor. et Vasa.* – 2018. – Vol. 60, No. 1. – P. e3–e8.
4. Ходасевич Л.С., Чупрова С.Н., Абакумов А.А., Хечумян А.Ф. Внезапная сердечная смерть в спорте: факторы риска, нозологическая характеристика, направления профилактики // *Спортивная медицина: наука и практика.* – 2016. – Т.6, №3. – С. 76–84.
 5. Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30 (16). – P. 1995–2002.
 6. Шлык И.Ф. Роль иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца и клиничко-иммунологические предикторы эффективности реваскуляризации миокарда: автореф. дисс. ...докт. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2020. – 47 с.
 7. Каштальян О.А., Пристром М.С. Комплексное изучение цитокинов, вариабельности ритма сердца у беременных женщин // *Цитокины и воспаление.* – 2011. – №1 (10). – С. 41–45.