

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-18 У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Зыков М. В.¹, Кашталап В. В.^{1,2}, Быкова И. С.¹, Хрячкова О. Н.¹, Калаева В. В.¹, Шафранская К. С.¹, Каретникова В. Н.^{1,2}, Барбараш О. Л.^{1,2}

Цель. Изучить клиническую и прогностическую значимость уровня сывороточного ИЛ-18 у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST).

Материал и методы. В исследование включены 132 пациента, госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу ИМнST давностью менее 24 часов. Определение концентрации сывороточного ИЛ-18 (пг/мл) проводили на 12-е сутки госпитализации.

Результаты. Средняя концентрации ИЛ-18 у всех обследованных больных составила 244,02 (172,13-315,91) пг/мл, что в 3,5 превышало референсные значения. Корреляционный анализ показал наличие связи уровней ИЛ-18 с общим холестерином, с липопротеинами низкой плотности, с фракцией выброса левого желудочка, со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕП: $r=0,18$ ($p=0,040$), $r=0,24$ ($p=0,008$), $r=-0,19$ ($p=0,029$), $r=-0,18$ ($p=0,039$), соответственно. Медиана концентрации ИЛ-18 у больных мультифокальным атеросклерозом (МФА) со стенозами артерий нижних конечностей (АНК) и/или экстракраниальных артерий (ЭКА) более 50% составила 214,75 (129,20-362,35) пг/мл против 140,40 (97,80-292,80) пг/мл у больных без МФА ($p=0,010$). У больных, у которых в течение года не зарегистрировано значимого прогрессирования поражения БЦА, исходная концентрация ИЛ-18 составила 271,0 (128,3-358,4) пг/мл, тогда как у пациентов, у которых наблюдали увеличение степени стеноза более чем на 30% и/или проявление новых атеросклеротических бляшек уровень ИЛ-18 составил 119,35 (94,61-188,95) пг/мл.

Заключение. При прогнозировании раннего (госпитального) и отдаленного (3-х-годичного) этапов инфаркта миокарда не выявлено клинико-прогностической значимости ИЛ-18. Концентрация сывороточного ИЛ-18 не связана с наличием у больных ИМнST структурных заболеваний почек, при этом отрицательно коррелирует с уровнем СКФ, оцененной по формуле СКД-ЕП. Выявлена значимая роль ИЛ-18 в формировании мультифокального атеросклероза. Высокие концентрации ИЛ-18 на 12-е сутки госпитализации связаны с увеличением уровня общего холестерина и ЛНП, а также со снижением сократительной способности миокарда левого желудочка. У больных ИМнST в сочетании с МФА регистрируется повышение уровня ИЛ-18 в 1,5 раза. При этом значимое прогрессирование в течение года атеросклеротического поражения периферических артерий регистрировалось у больных с более низкой исходной концентрацией ИЛ-18, что требует дальнейшего изучения роли ИЛ-18 в атерогенезе.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 70–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-70-74>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, интерлейкин-18, мультифокальный атеросклероз, прогноз.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, Кемерово, Россия.

Зыков М. В. — к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Кашталап В. В.* — к.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Быкова И. С. — аспирант, Хрячкова О. Н. — м.н.с. лаборатории клеточных технологий, Калаева В. В. — врач-кардиолог кардиологического отделения, Шафранская К. С. — к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Каретникова В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией патологии кровообращения, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): v_kash@mail.ru

АНК — артерии нижних конечностей, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИФН-γ — интерферон гамма, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОСН — острая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦДС — цветное дуплексное сканирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКА — экстракраниальные артерии.

Рукопись получена 20.01.2015

Рецензия получена 02.02.2015

Принята к публикации 09.02.2015

CLINICAL AND PREDICTIVE VALUE OF SERUM INTERLEUKINE-18 IN ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Zykov M. V.¹, Kashtalap V. V.^{1,2}, Bykova I. S.¹, Khryachkova O. N.¹, Kalaeva V. V.¹, Shafranskaya K. S.¹, Karetnikova V. N.^{1,2}, Barbarash O. L.^{1,2}

Aim. To assess clinical and predictive value of serum IL-18 in ST elevation myocardial infarction.

Material and methods. Totally, 132 patients included, hospitalized to Kemerovo cardiovascular dispensary due to STEMI with <24 hours pain onset. Assessment of IL-18 concentration (pg/ml) was done on 12th day of care.

Results. Mean concentration of IL-18 in all patients was 244,02 (172,13-315,91) pg/ml, that was 3,5 times higher than reference range. Correlation analysis showed effect of IL-18 levels with total cholesterol, with low density lipoproteins, left ventricle ejection fraction, glomerular filtration rate (GFR) by CKD-EPI: $r=0,18$ ($p=0,040$), $r=0,24$ ($p=0,008$), $r=-0,19$ ($p=0,029$), $r=-0,18$ ($p=0,039$), resp. Median concentration of IL-18 in multifocal atherosclerosis (MFA) patients was 214,75 (129,20-362,35) pg/ml vs. 140,40 (97,80-292,80) pg/ml in non-MFA patients ($p=0,010$). In those patients without any significant progression of BCA lesion, baseline concentration of IL-18 was 271,0 (128,3-358,4) mg/ml, but in patients with the increase of stenosis grade more than 30% and/or appearance of novel plaques the level of IL-18 was 119,35 (94,61-188,95) pg/ml.

Conclusion. In prediction of early (in-hospital) and long-term (3-year) stages of myocardial infarction there was no any clinical and predictive value of IL-18.

Concentration of serum IL-18 did not relate to kidney diseases in STEMI patients, but correlates negatively with GFR defined by CKD-EPI. There was significant role of IL-18 in forming of multifocal atherosclerosis. High concentrations of IL-18 at 12th day of hospitalization were related to the increase of total cholesterol and LDL, and with the decrease of contractility of the left ventricle myocardium. In STEMI with MFA there is increase of IL-18 1,5 times. At the same time significant progression of atherosclerotic lesion during one year was found in patients with lower baseline IL-18 level, which requires further studies of the IL-18 role in atherogenesis.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 70–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-70-74>

Key words: myocardial infarction, interleukine-18, multifocal atherosclerosis, prognosis.

¹FSBSI Scientific-Research Institute of Complex Problems of Cardiology, Kemerovo;

²SBEI HPE Kemerovo State Medical Academy of the Healthcare Ministry, Kemerovo, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смертности во всем мире [1], что определяет актуальность поиска новых факторов, влияющих на развитие неблагоприятного прогноза заболевания. Один из цитокинов-медиаторов системной воспалительной реакции, интерлейкин-18 (ИЛ-18), по данным литературы, может относиться к таковым. Он был описан Nakamura K, et al. (1989) как интерферон-гамма (ИФН- γ) — индуцируемый фактор [2]. Известно, что ИЛ-18 стимулирует продукцию фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM), металлопротеиназ (ММР-1,-9,-13) [3], что способствует активации цитотоксических Т-лимфоцитов. К тому же, совместно с ИЛ-12, ИЛ-18 регулирует экспрессию макрофагами и гладкомышечными клетками ИФН- γ , который является мощным провоспалительным цитокином, принимающим участие в атерогенезе [4].

Все вышеописанные патогенетические взаимодействия делают актуальным изучение связи ИЛ-18 с развитием и прогрессированием атеросклероза в клинической практике.

Цель исследования — изучить клиническую и прогностическую значимость уровня сывороточного ИЛ-18 у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST).

Материал и методы

В исследование включены 132 пациента, госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу ИМпST давностью менее 24 часов. Средний возраст обследованных составил 59,92 (58,45-61,38) лет, среди них 92 пациента (67,9%) мужского пола. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ СО РАМН. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов.

Алгоритм обследования включал сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр кардиологом, запись электрокардиограммы, оценку уровня кардиоспецифических ферментов, гемоглобина, гликемии, контроль показателей системной гемодинамики, проведение эхокардиографии в первые сутки заболевания.

Помимо рутинных общеклинических методов, 125 больным на 5-10-е сутки госпитального периода проведено исследование методом цветного дуплексного сканирования (ЦДС) артерий нижних конечностей (АНК) и экстракраниальных артерий (ЭКА) на аппарате ультразвуковой диагностики Vivid 7 Dimension фирмы General Electric (США) при помощи линейных датчиков с частотой 5-7 МГц (для ЭКА), конвексного датчика с частотой 2,5-3 МГц и линейного — 5 МГц (для АНК).

Через год у 31 пациента проведена повторная оценка степени поражения ЭКА и АНК методом ЦДС. Только у 7 пациентов не было зарегистриро-

вано значимого прогрессирования ЭКА и у 13 — АНК. За прогрессирование принимали факт увеличения степени стеноза более, чем на 30% и/или проявление новых атеросклеротических бляшек. У 16 больных выявлено одновременное прогрессирование поражения в 2-х артериальных бассейнах.

В первые сутки заболевания всем пациентам в кратчайшие сроки определяли предпочтительный метод реперфузии миокарда — чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или системную тромболитическую терапию (ТЛТ). Реваскуляризацию миокарда не проводили при наличии технических ограничений вследствие особенностей анатомии коронарных сосудов, противопоказаний к ТЛТ или ЧКВ. Процедуре стентирования коронарных артерий подвергся 101 (76,52%) больной, ТЛТ — 13 (9,85%) больных. Коронарная ангиография проведена 127 (96,21%) пациентам.

Расчёт СКФ по креатинину на момент поступления и ближе к выписке (на 14-18-е сутки от начала госпитализации) проводился по формуле СКД-ЕР1 [5].

Клиническая характеристика изучаемой группы больных представлена в таблице 1.

Определение концентрации сывороточного ИЛ-18 (пг/мл) на 12-е сутки госпитализации проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора Human IL-18 Platinum ELISA фирмы BenderMedSystems (Австрия). Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере “УНИПЛАН” (НПФ “ПИКОН”, Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора. Референсные значения

Таблица 1

Факторы сердечно-сосудистого риска у больных ИМпST (n=132)

Показатели	Значения	
	абс.	%
Мужчины	92	69,70
ИМТ >25 кг/м ²	102	77,27
ПИКС в анамнезе	25	18,94
Стенокардия в анамнезе	64	48,48
Застойная СН в анамнезе	22	16,67
Инсульт в анамнезе	12	9,09
Курение	58	43,94
СД в анамнезе	36	27,27
ГБ в анамнезе	114	86,36
Класс ОСН по Killip \geq II	27	20,45
ФВ ЛЖ <40%	54	40,91
Передний ИМ	19	14,39
Заболевания почек в анамнезе	73	55,30

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СН — сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ГБ — гипертоническая болезнь, ОСН — острая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 2

Концентрация уровня ИЛ-18 (пг/мл) у больных ИМпСТ с различной степенью прогрессирования атеросклероза периферических артерий через 12 месяцев наблюдения (n=31)

Прогрессирование	Нет	Да	p
Поражения ЭКА	271,0 (128,3-358,4)	119,35 (94,61-188,95)	0,012
Поражения АНК	192,0 (134,7-264,8)	117,65 (93,3-149,0)	0,061
Поражения ЭКА и АНК одновременно	192,0 (128,3-271,0)	111,5 (91,77-143,7)	0,019

Сокращения: ЭКА — экстракраниальные артерии, АНК — артерии нижних конечностей.

ИЛ-18 по данным литературных источников составляют менее 70 пг/мл [6].

В течение 3 лет проспективного наблюдения у пациентов, перенесших ИМпСТ, оценивали развитие повторных ИМ и смертность. Трёхлетняя смертность от всех причин составила 11,36% (n=15), 13 случаев были кардиоваскулярными. Частота нефатального ИМ через 3 года составила 6,82% (n=9).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica версии 10.0.1011.0 (StatSoft, Inc., USA). Для анализа различий частот использовали критерий χ^2 Пирсона или точный тест Фишера при малом количестве наблюдений в какой-либо из подгрупп. Корреляционный анализ проводили непараметрическим ранговым методом Спирмена. Для оценки риска рассчитывали отношение шансов с 95%-ым доверительным интервалом (OR; $\pm 95\% CI$). Количественные независимые показатели сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, зависимые — методом Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средняя концентрации ИЛ-18 у всех обследованных больных составила 244,02 (172,13-315,91) пг/мл, что в 3,5 превышало референсные значения. Дальнейший анализ данных показал, что концентрация ИЛ-18 у больных старше 60 лет была выше в 1,27 раза по сравнению с пациентами более молодого возраста (178,4 (120,5-360,5) против 140,9 (94,94-202,8) пг/мл, $p=0,031$). Коэффициент корреляции между возрастом и уровнем ИЛ-18 составил 0,24 ($p=0,006$). Дальнейший корреляционный анализ показал наличие слабой положительной связи уровней ИЛ-18 и общего холестерина, с одной стороны, и липопротеинами низкой плотности (ЛНП) с другой: $r=0,18$ ($p=0,040$) и $r=0,24$ ($p=0,008$), соответственно.

По данным настоящего исследования не выявлено связи концентрации ИЛ-18 с классом острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip, выраженностью коронарного атеросклероза, различными клинико-анамнестическими факторами, фактом проведения эндоваскулярного вмешательства, госпитальным и 3-х летним прогнозами. При этом обнаружена слабая отрицательная корреляция с фракцией

выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), оценённой в первые сутки госпитализации: $r=-0,19$ ($p=0,029$).

У пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АНК) (19 больных имели стенозы от 50% и более) концентрация ИЛ-18 в 1,54 раза превышала показатель у пациентов без поражения АНК (n=106) (218,60 (137,90-360,60) пг/мл против 142,80 (97,80-253,30) пг/мл, соответственно, $p=0,036$). Не установлено достоверной связи между выраженностью поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) и концентрацией ИЛ-18: 181,20 (119,30-364,10) пг/мл у больных со стенозами БЦА от 50% и выше (n=15) против 147,50 (103,60-264,80) пг/мл у больных без стенозов или со стенозами БЦА менее 50% (n=111).

Далее мы объединили больных с поражением (учитывали наличие стенозов от 50% и выше) БЦА и/или АНК. Таким образом, в группу мультифокального атеросклероза (МФА) вошли 28 (22,4%) пациентов. Медиана концентрации ИЛ-18 у больных МФА составила 214,75 (129,20-362,35) пг/мл против 140,40 (97,80-292,80) пг/мл у больных без МФА (была в 1,53 раза выше, $p=0,010$).

Следующим этапом настоящего исследования явилось оценка концентрации ИЛ-18 у больных ИМпСТ с различной степенью прогрессирования атеросклероза периферических артерий (табл. 2). Так у больных, у которых в течение года не зарегистрировано значимого прогрессирования поражения БЦА, исходная концентрация ИЛ-18 была в 2,2 раза выше ($p=0,012$). При сравнении уровней ИЛ-18 у пациентов с отсутствием и наличием прогрессирования атеросклероза АНК получена только тенденция в сторону более высоких исходных значений ИЛ-18 у больных без прогрессирования. У больных с одновременным прогрессированием в обоих сосудистых бассейнах (ЭКА и АНК) концентрация ИЛ-18 на 12-е сутки госпитализации была в 1,7 раза ниже ($p=0,019$).

Средние значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанные по формуле СКД-ЕП [5], при поступлении и ближе к выписке не различались и составили, соответственно, 68,63 (64,70-72,55) мл/мин/1,73м² и 68,96 (65,59-72,33) мл/мин/1,73м² ($p=0,88$). Среди обследованных больных у 73 (55,30%) имелась структурная патология почек (мочекаменная

болезнь, хронический пиелонефрит, диабетическая нефропатия, кисты почек). При этом значимых различий в СКФ у больных с наличием заболеваний почек и без таковых выявлено не было: (70,64 (64,47-76,82) мл/мин/1,73м² против 67,0 (61,85-72,15) мл/мин/1,73м², соответственно, $p=0,57$). Нами не установлена связь между концентрациями в сыворотке крови креатинина и ИЛ-18, тогда как таковая выявлена между СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, и уровнем ИЛ-18: коэффициент корреляции (r) составил $-0,18$ ($p=0,039$). Анализ связи между концентрацией ИЛ-18, с одной стороны, структурными заболеваниями почек и протеинурией с другой, не показал достоверных различий.

Обсуждение

В последующие годы проведены исследования роли ИЛ-18 в развитии и течении атеросклероза. Известно, что концентрация ИЛ-18 и его рецепторов возрастает в атероме [3]. Nooijer R, et al. (2004) исследовали роль ИЛ-18 в прогрессировании атеросклероза у самок ароЕ-дефицитных мышей. Морфологически бляшки были разделены на стабильные и нестабильные (кровоизлияние в бляшку либо интрамуральный тромбоз). В исследуемой группе мышей, которым вводился ИЛ-18, в 62% случаев диагностированы нестабильные бляшки по сравнению с 24% в контрольной группе. У самок дефицит ИФН- γ не ослаблял атерогенез в той же мере, что и у самцов, что делает маловероятным механизм дестабилизации бляшки ИФН- γ -зависимым по мнению Nooijer R, et al. [7]. По результатам настоящего исследования, уровень ИЛ-18 у испытуемых был значительно выше референсных значений. В исследовании Mallat, et al. (2002) медиана концентрации ИЛ-18 была достоверно выше у пациентов со стабильной ИБС в сравнении со здоровыми пациентами (85,7 пг/мл против 46,8 пг/мл, соответственно), что может свидетельствовать о связи ИЛ-18 с коронарным атеросклерозом. Также концентрация ИЛ-18 была значительно выше у пациентов с ОКС по сравнению со стабильной ИБС. Значимых различий среди пациентов с НС, ИМбпСТ и ИМпСТ выявлено не было. Уровень ИЛ-18 достоверно коррелировал с выраженностью миокардиальной дисфункции, идентифицированной по величине ФВ ЛЖ [8], что также находит подтверждение в нашем исследовании.

С другой стороны, в исследовании CUDAS ИЛ-18 не являлся независимым предиктором субклинического атеросклероза в общей популяции. В данное исследование было включено 1111 человек в возрасте от 27 до 77 лет. Всем пациентам было проведено ЦДС БЦА, определен уровень ИЛ-18, СРБ, ИЛ-6, фибриногена. Примечательно, что в отличие от нашего исследования, медиана концентрации ИЛ-18 была достоверно выше у мужчин, чем у женщин. При про-

ведении однофакторного анализа ИЛ-18 имел ассоциацию с субклиническим атеросклерозом, однако при добавлении в анализ других маркеров таковая не сохранилась [9]. Chen MC, et al. (2007) изучали связь ИЛ-18 с выраженностью коронарного атеросклероза. Концентрация ИЛ-18 была достоверно выше в группе ИБС по сравнению с контрольной группой. При этом при проведении многофакторного регрессионного анализа ИЛ-18 показал связь с выраженностью коронарного атеросклероза [10]. В нашем исследовании такая связь не выявлена, однако нами доказана ассоциация высоких концентраций ИЛ-18 с наличием значимого периферического атеросклероза (стенозов БЦА и/или АНК от 50% и выше). Имеются данные литературы о слабой положительной корреляции концентрации ИЛ-18 с индексом атерогенности [11], в нашей же работе выявлена ассоциация ИЛ-18 с холестерином и ЛНП. В настоящем исследовании получены достаточно противоречивые результаты, которые не позволяют однозначно трактовать роль ИЛ-18 в атерогенезе. С одной стороны, высокие концентрации ИЛ-18 ассоциируются с выявлением признаков МФА у пациентов с ИМпСТ, с другой, значимое прогрессирование некоронарного атеросклероза, выявляемое у пациентов через 12 месяцев после ИМ ультразвуковым методом, ассоциируется с исходно низкими значениями ИЛ-18 в госпитальном периоде ИМ. Безусловно, необходимо и дальше изучать клиническую значимость ИЛ-18 у пациентов с различными формами атеросклероза, однако, вероятно, перспективной может быть динамическая оценка этого показателя через 12 месяцев наблюдения и сравнение с исходными уровнями.

В отношении ИЛ-18 как биомаркера-предиктора сердечно-сосудистых заболеваний данные противоречивы. По результатам ряда исследований, ИЛ-18 является мощным независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов со стабильной и нестабильной ИБС. Так, в крупном исследовании PRIME, куда вошли 10600 здоровых мужчин в возрасте от 50 до 59 лет, оценивалась связь уровня ИЛ-18 на этапе включения с развитием коронарных событий в течение 5 лет. Уровень ИЛ-18 был достоверно выше у мужчин с развившимися в дальнейшем коронарными событиями. После добавления в анализ уровней СРБ, ИЛ-6 и фибриногена ИЛ-18 показал себя как независимый предиктор коронарных катастроф [12].

По данным других исследователей, как и в нашей работе, ИЛ-18 не имел прогностической значимости для развития неблагоприятных исходов. Rosso R, et al. (2005) оценили концентрации ИЛ-18 у пациентов с ОКС, стабильной ИБС и в контрольной группе без коронарного атеросклероза. Уровень ИЛ-18 был достоверно выше у пациентов как со стабильной ИБС, так и при ОКС по сравнению со здоровыми

добровольцами. Между группами стабильной ИБС и ОКС значимых различий выявлено не было. Также при повторном определении уровня ИЛ-18 через 1,3 года у пациентов, перенесших ОКС и имеющих стабильное течение ИБС, значимых различий концентраций при первичном и повторном определении выявлено не было. Таким образом, авторами был сделан вывод о непричастности ИЛ-18 к дестабилизации атеросклеротической бляшки [13]. В исследовании Health ABC за 3010 индивидуумами наблюдали в течение 12,4 года. На этапе включения определяли в моче альбумин, ИЛ-18 и молекулу повреждения почек-1 (КИМ-1) с дальнейшим расчетом отношений ИЛ-18/креатинин, альбумин/креатинин, КИМ-1/креатинин. Прогностическую значимость в плане развития сердечно-сосудистых катастроф имело только отношение альбумин/креатинин, тогда как ИЛ-18 не имел прогностической значимости ни для смертности от всех причин, ни для кардиоваскулярных осложнений [14].

ИЛ-18 также активно изучается как маркер острого ишемического повреждения почек. Однако имеется ряд исследований, говорящих о повышении уровня ИЛ-18 и при хроническом повреждении почек. Хамнуева Л. Ю. и соавт. опубликовали данные о связи ИЛ-18 с развитием нефропатии у больных сахарным диабетом I типа. В исследование был включен 71 пациент, медиана возраста составила 28 лет, длительность СД — 8 лет. У всех пациентов определен уровень ИЛ-18 в сыворотке крови. Контрольную группу составили 10 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту с основной группой. Авторами отмечалось значимое повышение уровня ИЛ-18 при снижении СКФ [11]. В нашем исследовании также установлена слабая, но достоверная отрицательная корреляция уровня ИЛ-18 с СКФ. Yong K, et al. изучали связь

ИЛ-18 и ИЛ-12 с хронической болезнью почек (ХБП) и жесткостью сосудов. В исследование были включены 70 пациентов с ХБП 3-4-й стадии, 84 пациента с ХБП 5-й стадии и 69 здоровых добровольцев в качестве группы контроля. Уровень ИЛ-12 значительно повышался у всех пациентов с ХБП. ИЛ-18 достоверно возрастал только у больных с ХБП 5-й стадии. При многофакторном анализе только СКФ имела связь с концентрацией ИЛ-18. Ни ИЛ-18, ни ИЛ-12 не имели корреляции с показателями жесткости артерий [15].

Заключение

При прогнозировании раннего (госпитального) и отдаленного (3-х-годичного) этапов инфаркта миокарда не выявлено клиничко-прогностической значимости ИЛ-18. Концентрация сывороточного ИЛ-18 не связана с наличием у больных ИМпСТ структурных заболеваний почек, при этом отрицательно коррелирует с уровнем СКФ, оцененной по формуле СКД-ЕРІ. Выявлена значимая роль ИЛ-18 в формировании мультифокального атеросклероза. Высокие концентрации ИЛ-18 на 12-е сутки госпитализации связаны с увеличением уровня общего холестерина и ЛНП, а также со снижением сократительной способности миокарда левого желудочка. У больных ИМпСТ в сочетании с МФА регистрируется повышение уровня ИЛ-18 в 1,5 раза. При этом значимое прогрессирование в течение года атеросклеротического поражения периферических артерий регистрировалось у больных с более низкой исходной концентрацией ИЛ-18, что требует дальнейшего изучения роли ИЛ-18 в атерогенезе.

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ (№13-04-021620-а).

Литература

1. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2011. Fact sheet № 310 of WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (May 2014).
2. Nascimento WGA, Cilião DA, Genre J. Genetic polymorphisms of Interleukin-18 are not associated with allograft function in kidney transplant recipients. *Genet Mol Biol* 2014; 37(2): 343-9.
3. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry* 2008; 54(1): 24-38.
4. Lintermans LL, Stegeman CA, Heeringa P, et al. T cells in vascular inflammatory diseases *Front Immunol* 2014; 5: 504.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
6. Arican O, Aral M, Sasmaz S, et al. Serum Levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in Patients With Active Psoriasis and Correlation With Disease Severity. *Mediators of Inflammation* 2005; 5: 273-9.
7. Nooijer R, Thüsen JH, Verkleij CJN, et al. Overexpression of IL-18 Decreases Intimal Collagen Content and Promotes a Vulnerable Plaque Phenotype in Apolipoprotein-E-Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004; 24: 2313-9.
8. Ji Q, Zeng Q, Huang Y. Elevated plasma IL-37, IL-18, and IL-18BP concentrations in patients with Acute Coronary Syndrome. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 165742.
9. Chapman CM, McQuillan BM, Beilby JP, et al. Interleukin-18 levels are not associated with subclinical carotid atherosclerosis in a community population. *The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). Atherosclerosis* 2006; 189(2): 414-9.
10. Chen MC, Chen CJ, Yang CH, et al. Interleukin-18: a strong predictor of the extent of coronary artery disease in patients with unstable angina. *Heart and Vessels* 2007; 22(6): 371-5.
11. Hamnueva LJ, Hantakova EA, Orlova GM. Increases in serum levels of interleukin-18 in patients with Type 1 diabetes. *Nephrology and Dialysis* 2011; 3(13): 292. Russian (Хамнуева Л. Ю., Хантакова Е. А., Орлова Г. М. Повышение сывороточного уровня интерлейкина-18 у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Нефрология и диализ* 2011; 3(13): 292).
12. O'Brien LC, Mezzaroma E, Van Tassel BW, et al. Interleukin-18 as a therapeutic target in acute myocardial infarction and heart failure. *Mol Med* 2014; 20(1): 221-9.
13. Rosso R, Roth A, Herz I, et al. Serum levels of interleukin-18 in patients with stable and unstable angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005; 98: 45-8.
14. Sarnak MJ, Katz R, Newman A, et al. Association of Urinary Injury Biomarkers with Mortality and Cardiovascular Events. *J Am Soc Nephrol*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511130> (7 Feb 2014).
15. Yong K, Ooi EM, Dogra G, et al. Elevated interleukin-12 and interleukin-18 in chronic kidney disease are not associated with arterial stiffness. *Cytokine* 2013; 64(1): 39-42.