

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Ш.М.Нумонов

ассистент кафедры Анестезиологии-реаниматологии и экстренной медицинской помощи Андижанский государственный медицинский институт

Аннотация. В статье представлены результаты исследования уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии (ТЭЛА). Цитокиновый профиль больных с ТЭЛА характеризуется высокими значениями спонтанной и митоген-индуцированной продукции интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-8. Выявленные изменения статистически значимо отличают пациентов с ТЭЛА от пациентов со сходными заболеваниями по клиническим проявлениям (группа пациентов с неподтверждённой ТЭЛА) и от здоровых доноров. Существуют положительные корреляционные связи между уровнем ИЛ-8 и уровнями тропонина и NT pro BNP, косвенно свидетельствующие о возможной роли данного интерлейкина при развитии неблагоприятных вариантов течения ТЭЛА. На основании оценок с помощью критерия шансов высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 ассоциируются с риском развития ТЭЛА. Данные факты обосновывают дальнейшую разработку диагностических и лечебных подходов, учитывающих изменения показателей цитокинового профиля (ИЛ-6 и ИЛ-8) у больных при подозрении на ТЭЛА.

Материал и методы. В исследование были включены 128 пациентов, поступивших в отделение рентгенодиагностики ГБУЗ РХ «Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи Андижанской филиал» за период с 2019 по 2023 годы с предварительным диагнозом ТЭЛА. Из них в 53 случаях диагноз ТЭЛА при проведении КТ-ангиопульмографии подтвердился, а в 75 случаях диагноз ТЭЛА был отвергнут. Возраст больных варьировался от 23 до 89 лет и в среднем составил 59 (46–70) лет. Всем пациентам с целью подтверждения диагноза было осуществлено комплексное клинико-диагностическое исследование, включающее определение Д-димера, тропонинов, проведены диагностические тесты на риск смерти, а также СКТ-ангиопульмография для выявления прямых признаков ТЭЛА: тромбоэмболов при контрастировании сосудов малого круга.

Результаты исследования. СКТ-ангиопульмография в настоящее время является эффективным неинвазивным методом диагностики ТЭЛА, ввиду того что данный метод способен обеспечить достоверную визуализацию тромбоэмболов в сосудах малого круга, что расценивается как прямой признак ТЭЛА. Данный метод обладает высокими показателями диагностической эффективности (97–100 %) в диагностике ТЭЛА. Мы использовали данные СКТ-ангиопульмографии в качестве верификации диагноза ТЭЛА. Всего за

период с 01.01.2009 г. по 30.11.2013 г. было обследовано 128 пациентов с подозрением на ТЭЛА.

Заключение. Цитокиновый профиль больных ТЭЛА характеризуется высокими значениями спонтанной и митоген-индуцированной продукции интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-8. Обнаруженные изменения статистически значимо отличают пациентов с ТЭЛА от пациентов с заболеваниями, сходными с ТЭЛА по клиническим проявлениям (группа пациентов с неподтверждённой ТЭЛА), и от здоровых доноров.

Ключевые слова: ТЭЛА, интерлейкины, СКТ-ангиопульмография, донор, тропонин, D-димер.

CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERY THROMBOEMBOLISM

Sh.M.No'monov

*assistant at the Department of Anesthesiology Reanimatology and emergency medical care
Andijan State Medical Institute*

Annotation. The article presents the results of the study of proinflammatory cytokine levels in patients with pulmonary embolism (TELA). The cytokine profile of patients with TELA is characterized by high values of spontaneous and mitogen-induced production of interleukins IL-6 and IL-8. The revealed changes statistically significantly distinguish patients with TELA from patients with similar diseases by clinical manifestations (group of patients with unconfirmed TELA) and from healthy donors. There are positive correlations between IL-8 level and troponin and NT pro BNP levels, indirectly indicating a possible role of this interleukin in the development of unfavorable variants of TELA course. On the basis of odds criterion estimates, high levels of IL-6 and IL-8 are associated with the risk of TELA development. These facts justify further development of diagnostic and therapeutic approaches that take into account changes in cytokine profile (IL-6 and IL-8) in patients with suspected TELA.

Material and methods. The study included 128 patients admitted to the radiology department of the Republic Scientific Center Aid Medical Help Andijan Branch in the period from 2019 to 2023 with a preliminary diagnosis of TELA. Of these, in 53 cases the diagnosis of TELA was confirmed by CT-angiopulmonography, and in 75 cases the diagnosis of TELA was rejected. The age of the patients ranged from 23 to 89 years and averaged 59 (46-70) years. In order to confirm the diagnosis, all patients underwent a comprehensive clinical and diagnostic study including determination of D-dimer, troponins, diagnostic tests for the risk of death, as well as CT-

angiopulmonography to detect direct signs of TELA: thromboemboli during contrasting of small circle vessels.

Study results. SCT-angiopulmonography is currently an effective non-invasive method of TELA diagnostics due to the fact that this method is able to provide reliable visualization of thromboemboli in small circle vessels, which is considered as a direct sign of TELA. This method has high diagnostic efficiency (97-100%) in the diagnosis of TELA. We used the data of SCT-angiopulmonography as verification of TELA diagnosis. A total of 128 patients with suspected TELA were examined from 01.01.2019 to 30.11.2023.

Conclusion. Cytokine profile of TELA patients is characterized by high values of spontaneous and mitogen-induced production of interleukins IL-6 and IL-8. The detected changes statistically significantly distinguish patients with TELA from patients with diseases similar to TELA in clinical manifestations (group of patients with unconfirmed TELA) and from healthy donors.

Key words: TELA, interleukins, SCT-angiopulmonography, donor, troponin, D-dimer.

Введение. В статье представлены результаты исследования уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии (ТЭЛА). Цитокиновый профиль больных с ТЭЛА характеризуется высокими значениями спонтанной и митоген-индуцированной продукции интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-8. Выявленные изменения статистически значимо отличают пациентов с ТЭЛА от пациентов со сходными заболеваниями по клиническим проявлениям (группа пациентов с неподтверждённой ТЭЛА) и от здоровых доноров. Существуют положительные корреляционные связи между уровнем ИЛ-8 и уровнями тропонина и NT pro BNP, косвенно свидетельствующие о возможной роли данного интерлейкина при развитии неблагоприятных вариантов течения ТЭЛА. На основании оценок с помощью критерия шансов высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 ассоциируются с риском развития ТЭЛА. Данные факты обосновывают дальнейшую разработку диагностических и лечебных подходов, учитывающих изменения показателей цитокинового профиля (ИЛ-6 и ИЛ-8) у больных при подозрении на ТЭЛА.

Результаты исследования. Анализ частоты встречаемости клинических данных в группах пациентов с ТЭЛА и среди пациентов с неподтверждённой ТЭЛА не выявил статистически значимых отличий (табл. 1). Группы с диагностированной ТЭЛА и без ТЭЛА были сопоставимы почти по всем жалобам, однако достоверно различались по наличию боли в грудной клетке ($p = 0,62$), сердцебиения ($p = 1$), слабости ($p = 0,89$) и отёков ($p = 0,88$). Результаты

изменения гемостаза крови, приведённые в таблице 2, показывают, что исследуемые группы не различались по показателям АЧТВ, ПТВ, ПТИ, фибриногену и МНО, за исключением показателя ТВ (для группы с «ТЭЛА+» (Ме 18,5 (16,9–22,9 %)), для группы «ТЭЛА-» (17,8 (17,3–19,7 %)), где $p = 0,762$. Наблюдалось повышение АЧТВ с «ТЭЛА+» (Ме 38,7 (34,1–47,0 %)) и с «ТЭЛА-» (Ме 40,0 (21,9–52,0 %)) и незначительное повышение фибриногена с «ТЭЛА+» (Ме 4,7 (3,6–5,8 %)) и с «ТЭЛА-» (Ме 4,2 (3,4–6,0 %)). Показатель ТВ был выше нормы лишь у одной из групп – с «ТЭЛА+» (Ме 18,5 (16,9–22,9 %)). Рост данных лабораторных показателей возможен в результате приёма препаратов группы антикоагулянтов, так как средний возраст пациентов составил 58 лет, не исключаются хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, при которых приём препаратов является жизненно важным. Показатели ПТИ, МНО, ПТВ у большинства пациентов обеих групп соответствуют норме

Таблица 1

Частота встречаемости жалоб пациента

Жалобы	ТЭЛА+ n = 51	ТЭЛА- n = 67	p*
Одышка	42 (82 %)	57 (85 %)	0,14
Боли в грудной клетке	28 (55 %)	24 (36 %)	0,62
Кашель	25 (49 %)	35 (52 %)	0,24
Кровохарканье	7 (14 %)	6 (9 %)	0,26
Сердцебиение	8 (16 %)	8 (12 %)	1
Слабость	18 (35 %)	19 (28 %)	0,89
Отёки	16 (31 %)	17 (25 %)	0,88
Всего 128			

Примечания: * p – уровень статистической значимости ($< 0,5$).

Таблица 2

Результаты оценки показателей гемостаза при подозрении на ТЭЛА

Показатели	ТЭЛА+ n = 51	ТЭЛА- n = 67	Норма	p
АЧТВ	38,7 (34,1–47,0 %)	40,0 (21,9–52,0 %)	24–35 сек.	0,479
ТВ	18,5 (16,9–22,9 %)	17,8 (17,3–19,7 %)	11–17,8 сек.	0,762
ПТВ	15,0 (12,5–18,7 %)	12,8 (10,9–19,1 %)	11–16 сек.	0,148
ПТИ	84 (70,6–105,0 %)	96,8 (78,4–121,8 %)	70–100 %	0,102
Фибриноген	4,7 (3,6–5,8 %)	4,2 (3,4–6,0 %)	2–4 г/л	0,412
МНО	1,2 (1,0–1,6 %)	1,0 (0,9–1,1 %)	0,85–1,35	0,001

Примечания: * p – уровень статистической значимости ($< 0,5$).

Уровень Д-димера является отрицательным прогностическим критерием в диагностике ТЭЛА. Считается, что если уровень Д-димера не выше 0,5 мкг/мл, то диагноз отвергают с точностью до 99 % [13]. В исследовании при сравнении уровней Д-димера выявлено, что в группе «ТЭЛА+» показатели статистически значимо выше, чем в группе с неподтверждённой ТЭЛА (табл. 3). При этом в

группе без ТЭЛА частота выявления повышенного уровня Д-димера составила 24 % (4/17) и отличалась статистически незначимо от аналогичного показателя в группе с ТЭЛА 19 % (11/57) ($p = 0,65$). Уровень тропонина был низким во всех исследуемых группах, но наибольшее его значение было в группе «ТЭЛА-». По нашему мнению, это может быть связано с тем, что в группе «ТЭЛА-» наблюдались случаи с хронической сердечной недостаточностью ($n = 5$), инфарктом миокарда ($n = 2$). У пациентов с подозрением на ТЭЛА средние значения NTproBNP были статистически значимо выше, чем в группе контроля. Наиболее высокий уровень показателя NTproBNP наблюдался также у пациентов с неподтверждённой ТЭЛА. Высокие значения данного показателя ассоциированы с высоким риском неблагоприятного исхода при сердечно-

Таблица 3

Результаты диагностических тестов для определения вероятности и неблагоприятного прогноза ТЭЛА

Показатели	ТЭЛА+	ТЭЛА-	p^*	Контроль	p_1	p_2
Д-димер, мкг/мл	1666,0 (591,0–3610,0)	471,0 (128,0–1481,0)	< 0,001	не определялся		
Тропонин, нг/мл	0,00 (0,00–0,00)	0,16 (0,00–0,23)	0,001	0,00 (0,00–0,19)	0,128	0,225
NTproBNP, пг/мл	570,3 (297,2–2821,5)	4912,6 (944,7–6160,6)	0,032	211,2 (166,5–238,3)	< 0,001	< 0,001

Примечания: p^* – уровень статистической значимости (< 0,5).

p_1 – уровень статистической значимости больных с подтверждённым диагнозом ТЭЛА и группы контроля.

p_2 – уровень статистической значимости больных с неподтверждённым диагнозом ТЭЛА и группы контроля.

С целью изучения роли цитокинов в патогенезе ТЭЛА были определены уровни спонтанной и митоген-индуцированной продукции цитокинов у больных с подозрением на ТЭЛА и здоровых доноров (табл. 4, 5).

сосудистых заболеваниях. Это является, по нашему мнению, наиболее вероятным объяснением полученных в исследуемых группах значениях данного показателя.

Таблица 4

Уровень спонтанной продукции цитокинов клетками цельной крови в обследуемых группах

Показатели	ТЭЛА+	ТЭЛА-	p^*	Контроль	p_1	p_2
ИЛ-1	12	14,94 (0,46–283,90)	0,630	не определялся	–	–
ИЛ-6	355,92 (107,05–383,59)	245,33 (75,6–303,24)	0,037	8,29 (2,20–169,15)	0,010	0,015
ИЛ-8	388, (315,20–779,87)	333,52 (174,89–362,99)	0,043	30,68 (25,50–84,46)	0,008	0,007
ФНО- α	16,93 (3,17–167,57)	88,26 (3,17–133,17)	0,915	12,25 (7,73–42,58)	0,711	0,697

Примечания: p^* – уровень статистической значимости (< 0,05).

p_1 – уровень статистической значимости больных с подтверждённым диагнозом ТЭЛА и группы контроля.

p_2 – уровень статистической значимости больных с неподтверждённым диагнозом ТЭЛА и группы контроля.

Анализ уровней спонтанной продукции цитокинов клетками цельной крови в обследуемых группах (табл. 3) показал, что уровень ИЛ-1 и ФНО- α в группах с подтверждённой и неподтверждённой ТЭЛА отличался статистически незначимо. Выявлены статистически значимые отличия в средних значениях уровней спонтанной продукции ИЛ-6 и ИЛ-8 у пациентов с подозрением на

ТЭЛА по сравнению со здоровыми донорами, при этом у больных с подтверждённой ТЭЛА уровня данных показателей статистически значимо выше, чем у пациентов без ТЭЛА.

Таблица 5

Уровень индуцированной продукции цитокинов клетками цельной крови в обследуемых группах

Показатели	ТЭЛА+	ТЭЛА-	p*	Контроль	p ₁	p ₂
ИЛ-1 β	240,26 (37,61-269,13)	46,00 (0,00-261,78)	0,282	не определялся	—	—
ИЛ-6	352,34 (233,96-415,25)	267,32 (198,37-356,78)	0,047	17,22 (0,00-381,29)	0,011	1,000
ИЛ-8	397,59 (304,16-857,46)	312,61 (274,07-334,70)	0,045	68,11 (13,39-94,37)	0,087	0,436
ФНО α	97,84 (9,99-276,66)	224,05 (3,17-258,26)	0,533	15,47 (9,40-335,77)	0,646	0,617

Примечания: p* – уровень статистической значимости (< 0,05).

p₁ – уровень статистической значимости больных с подтверждённым диагнозом ТЭЛАи группой контроля.

p₂ – уровень статистической значимости больных с неподтверждённым диагнозом ТЭЛА и группой контроля.

Корреляционный анализ взаимосвязей уровня цитокинов данных диагностических тестов вероятности и неблагоприятного исхода установил положительные статистически значимые корреляционные связи между уровнем ИЛ-8 и уровнями тропонина и NTproBNP (табл. 6).

Таблица 6

Результаты корреляционного анализа между уровнями цитокинов и данными диагностических тестов для определения вероятности и неблагоприятного прогноза ТЭЛА

Показатели	Д-димер	Тропонин	NTproBNP
ИЛ-6	r = 0,004 p = 0,951	r = 0,106 p = 0,16	r = 0,097 p = 0,198
ИЛ-8	r = 0,107 p = 0,056	r = 0,165 p = 0,028	r = 0,341 p < 0,001

Таким образом, нами получены данные, указывающие на возможную роль ИЛ-6 и ИЛ-8 в патогенезе ТЭЛА. В связи с этим мы провели оценку риска развития ТЭЛА в зависимости от уровней данных цитокинов с помощью критерия отношения шансов. В качестве пороговых уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 использовали нижний и верхний квартили показателей спонтанной продукции данных цитокинов. Результаты данного анализа представлены в таблице 7. Нами установлено, что высокие значения ИЛ-6 и ФНО- α ассоциируются с риском развития ТЭЛА (OR = 8,5 и 1,81 соответственно). Возможно, ИЛ-8 также играет роль в повышении риска развития ТЭЛА (OR = 2).

Таблица 7

Риск развития ТЭЛА в зависимости от уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α при спонтанной продукции цитокинов

Показатель	Частота выявления ТЭЛА			ОШ	95 % ДИ
	ниже 25-перцентиля	выше 75-перцентиля	p		
ИЛ-6	1 %	24 %	0,004	8,5	(2,76-9,35)
ИЛ-8	8 %	27 %	0,032	2	(1,36-2,56)
ФНО- α				1,81	(1,24-2,76)

Таким образом, нами установлены факты, свидетельствующие о роли ИЛ-6 и ИЛ-8 в патогенезе ТЭЛА. Выявлено специфичное для ТЭЛА повышение показателей спонтанной и митоген-индуцированной продукции ИЛ-6 и ИЛ-8, которое отличает пациентов с ТЭЛА не только от группы здоровых доноров, но и от группы па-

Таким образом, нами установлены факты, свидетельствующие о роли ИЛ-6 и ИЛ-8 в патогенезе ТЭЛА. Выявлено специфичное для ТЭЛА повышение показателей спонтанной и митоген-индуцированной продукции ИЛ-6 и ИЛ-8, которое отличает пациентов с ТЭЛА не только от группы здоровых доноров, но и от группы па- 50 пациентов, у которых комплексное клинико-диагностическое исследование не подтвердило подозрение на ТЭЛА. Установлено наличие положительных корреляционных связей между уровнем ИЛ-8 и результатами диагностических тестов, отражающих риск смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и при ТЭЛА. Высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 ассоциируются с риском развития ТЭЛА ($OR = 8,5$ и $OR = 2$ соответственно). Выявленные факты нуждаются в дальнейшем уточнении и подтверждении. Требуется более тщательная оценка диагностических возможностей определения уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 при подтверждении ТЭЛА и оценка необходимости терапевтической коррекции уровня цитокинов у данной категории больных.

Заключение. Цитокиновый профиль больных ТЭЛА характеризуется высокими значениями спонтанной и митоген-индуцированной продукции интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-8. Обнаруженные изменения статистически значимо отличают пациентов с ТЭЛА от пациентов с заболеваниями, сходными с ТЭЛА по клиническим проявлениям (группа пациентов с неподтверждённой ТЭЛА), и от здоровых доноров. Существуют положительные корреляционные связи между уровнем ИЛ-8 и уровнями тропонина и NTproBNP, косвенно свидетельствующие о возможной роли данного интерлейкина при развитии неблагоприятных вариантов течения ТЭЛА. На основании оценок с помощью критерия шансов высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 ассоциируются с риском развития ТЭЛА. Выявленные факты обосновывают дальнейшую разработку диагностических и лечебных подходов, учитывающих изменения показателей цитокинового профиля (ИЛ-6 и ИЛ-8) у больных при подозрении на ТЭЛА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин, А. Л. «Молчащая эпидемия»: тромбоэмболия лёгочной артерии в практике клинициста / А. Л. Верткин, И. С. Родюкова, Е. А. Прохорович. – URL: www.medilink.ru/diagnostic/info/about/09/tela.pdf.
2. Мостовой, Ю. М. Тромбоэмболия лёгочной артерии: Современные стандарты диагностики и лечения: методические рекомендации / Ю. М. Мостовой, Т. В. Константинович-Чичирельо. – Винница, 2003. – 50 с. – URL: farfaa-salzburg.am/cme/met/tela.pdf.

3. Тромбоэмболия лёгочной артерии: уч.-метод. пособие / А. М. Пристром, Т. Д. Тябут, Е. А. Сукало [и др.]. – Минск.: БелМАПО, 2011 – 56 с.
4. Березикова, Е. Н. Цитокиновый профиль при хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Березикова, М. Г. Пустоветова, С. Н. Шилов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – № 3.
5. Шостак, Н. А. Патогенетические механизмы и принципы лечения хронической тромбоэмбологической лёгочной гипертензии / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Н. А. Демидова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7 (2).
6. Бокарев, И. Н. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия лёгочной артерии / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова. – М., 2005. – 208 с.
7. Матюшенко, А. А. Тромбоэмболия лёгочных артерий как общемедицинская проблема / А. А. Матюшенко, С. Г. Леонтьев, Н. Н. Познякова // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7. – № 13. – С. 611–615.
8. Терновой, С. К. Алгоритмы обследования пациентов с подозрением на тромбоэмболию лёгочной артерии / С. К. Терновой, И. М. Королева // Медицинская визуализация. – 2003. – № 4. – С. 6–9.