

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

ПРУДНИКОВ А.Р., ЩУПАКОВА А.Н.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 42-57.

SPECIAL FEATURES OF CHANGES IN INDICATORS OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

PRUDNIKOV A.R., SHCHUPAKOVA A.N.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(1):42-57.

Резюме.

В проведенном исследовании у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС, стабильная стенокардия напряжения II функционального класса (ССН II ФК), инфаркт миокарда (ИМ)) по сравнению с практически здоровыми лицами был выявлен дисбаланс иммунологической реактивности организма, проявляющийся в виде увеличения концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, IgA, БАПНА-амидазы, количества В-лимфоцитов, ЦИК и уменьшения количества Т-лимфоцитов, концентрации IgM и IgG. Выявлено, что у пациентов с ИМ и ССН II ФК атеросклероз не ограничивался только одним сосудистым регионом, регистрировалось поражение экстракраниальных отделов мозговых артерий, абдоминальной части аорты, артерий нижних конечностей.

Поражение экстракраниальных отделов мозговых артерий у пациентов со ССН II ФК сопровождалось увеличением активности нейтрофильной эластазы, количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и уменьшением концентрации IgM, ИЛ-4, количества В-лимфоцитов, а у пациентов с ИМ – увеличением количества Т-лимфоцитов и уменьшением количества В-лимфоцитов. При поражении абдоминального отдела аорты у пациентов со ССН II ФК регистрировалось увеличение количества Т-лимфоцитов, нейтрофилов и уменьшение концентрации IgM, а у пациентов с ИМ – увеличение количества Т-лимфоцитов. Поражение артерий нижних конечностей у пациентов со ССН II ФК сопровождалось увеличением количества Т-лимфоцитов, молекул адгезии sVCAM-1, уменьшением концентрации IgM, активности БАПНА-амидазы, а у пациентов с ИМ – увеличением количества моноцитов, концентрации молекул sVCAM-1 и уменьшением концентрации ИЛ-6. При этом развитие мультифокального атеросклеротического поражения (МФА) периферических артерий сопровождалось только уменьшением концентрации IgM у пациентов со ССН II ФК.

Поражение передней межжелудочковой артерии у пациентов со ССН II ФК сочеталось с увеличением концентрации молекул sVCAM-1, а у пациентов с ИМ – с увеличением концентрации IgG и с уменьшением концентрации ИЛ-10. Поражение огибающей артерии у пациентов со ССН II ФК сочеталось с увеличением концентрации ЦИК, ФНО- α , а у пациентов с ИМ – с увеличением концентрации ИЛ-6. Поражение правой коронарной артерии не сопровождалось значимым изменением показателей системы иммунитета в изучаемых группах.

Ключевые слова: система иммунитета, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, цитокины, протеолитическая активность, сосудистые регионы.

Abstract.

In patients with various forms of coronary heart disease (effort angina pectoris of tension II functional class (EAP II FC), myocardial infarction (MI)) an imbalance of immunological reactivity was revealed compared to practically healthy individuals, which was manifested by the increasing of the IL-6 concentration, IL-8, IgA, BAPNA-amidase activity, B-lymphocytes count, circulating immune complexes (CIC) and the decreasing of T-lymphocytes count, IgM and IgG concentration. It was also found that in patients with MI and EAP II FC, atherosclerosis was not limited to only one

vascular region, lesions of the extracranial sections of the cerebral arteries, abdominal part of the aorta, arteries of the lower extremities were also recorded.

The lesion of extracranial cerebral arteries in patients with EAP II FC was accompanied by the increase of neutrophil elastase activity, the number of CIC and the decrease of IgM concentration, IL-4, B-lymphocytes count, and in patients with MI it was accompanied by the increase of T-lymphocytes count and the decrease of B-lymphocytes count. When the abdominal aorta was affected, patients with EAP II FC had increased T-lymphocytes count, neutrophils and decreased IgM concentration, and patients with MI had increased T-lymphocytes count. The lesion of the lower extremities arteries in patients with EAP II FC was accompanied by the increase of T-lymphocytes count, sVCAM-1 adhesion molecules, the decrease of IgM concentration, BAPNA-amidase activity, and in patients with MI it was accompanied by the increasing of monocytes count, concentration of sVCAM-1 molecules and the decreasing of IL-6 concentration. At the same time, the development of multifocal atherosclerotic lesion (MFA) of peripheral arteries was accompanied only by the decrease of IgM concentration in patients with EAP II FC.

The lesion of the anterior interventricular artery in patients with EAP II FC was combined with the increase of sVCAM-1 molecules concentration, and in patients with MI it was combined with the increase of IgG concentration and the decrease of IL-10 concentration. The lesion of the circumflex artery in patients with EAP II FC was combined with the increase of CIC concentration, TNF- α , and in patients with MI it was combined with increased IL-6 concentration. The lesion of the right coronary artery was not accompanied by any significant change in the immune system indicators in the studied groups of patients.

Key words: immune system, atherosclerosis, coronary heart disease, cytokines, proteolytic activity, vascular regions.

В марте 2001 г. в Женеве на семинаре Европейского общества атеросклероза P. Libby (США) в обзорном докладе «Воспаление при атеросклерозе» отметил, что воспаление присутствует на всех стадиях атерогенеза [1].

Таким образом, на протяжении последних десятилетий концепция атеросклероза изменилась с метаболической на воспалительную, что направило усилия ученых на поиск маркеров, которые отражают стадийность атерогенеза, т.е. появление и рост атеросклеротических бляшек (АСБ), а также механизм и момент ее дестабилизации [2-4]. Так, в большинстве публикаций по данной тематике маркерами прогрессирования атеросклероза с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий были признаны цитокины и их соотношения между собой (про- и противовоспалительные) (М.И. Лутай, 2004; Е.И. Чазов, 2008; В.В. Кухарчук, 2011; М.А. Данилова, 2011; О.Л. Барабаш, 2011; В.В. Кашталап, 2014; Р.М. Ridker 2009; P. Libby, 2015).

По данным ряда исследований, существуют также и другие потенциальные маркеры прогрессирования атеросклероза, тесно взаимосвязанные с цитокинами: клеточные элементы иммунитета (например, Т- и В-лимфоциты), показатели гуморального иммунитета (различные иммуноглобулины), молекулы адгезии (например, VCAM-1), протеолитические ферменты (например, нейтрофильная эластаза) [2, 5].

Цель – определить изменения показателей системы иммунитета, сопровождающие поражение определенного сосудистого региона, у пациентов с различными формами ИБС (инфаркт миокарда, стабильная стенокардия напряжения II функционального класса).

Материал и методы

Исследование выполнялось в рамках инициативной темы «Оценка системы иммунитета и протеолитической активности сыворотки крови при атеросклерозе», номер госрегистрации 20181032. В исследовании принял участие 101 пациент в возрасте от 38 до 60 лет: 26 практически здоровых лиц (16 мужчин, 10 женщин, 1-я группа, контрольная группа (КГ)), 52 пациента со стабильной стенокардией напряжения II ФК (36 мужчин, 16 женщин, 2-я группа), 23 пациента с инфарктом миокарда (16 мужчин, 7 женщин, 3-я группа). Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена на рисунке 1.

Пациенты и лица КГ статистически значимо не различались ($p > 0,05$) по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), показателям липидного профиля, курению в анамнезе, только избыточная масса тела встречалась в КГ значимо реже ($p < 0,05$), чем у пациентов с ИБС. Кроме того, пациенты с ИБС статистически значимо не отличались по наличию сопутствующей патологии

Клиническая характеристика	Возраст (Ме:Lq-Uq)	1-ая группа, n=26	47 (39-53)	2-ая группа, n=52	57 (50,5-59,4)	3-я группа, n=23	57,1 (52-59)
	Индекс массы тела, кг/м ² (Ме:Lq-Uq)		24,97(23,66-25,51)		25,61(24,48-28,37)		25,26 (24,69-27,21)
	Избыточная масса тела, абс (%)		7 (26,9%)		37 (71,9%)		15 (65,2%)
	Общий холестерин, (ммоль/л)		4,8 (4,4-5,2)		4,6 (3,7-5,2)		4,7 (3,8-5,6)
	ХС ЛПНП, ммоль/л		2,91 (2,5-3,21)		2,78 (2-3,6)		2,8 (1,9-3,8)
	ХС ЛПВП, ммоль/л		1,31 (1,06-1,5)		1,3 (1,1-1,76)		1,6 (1,1-1,9)
	ТГ, ммоль/л		1,27 (0,92-1,62)		1,16 (1,1-1,54)		1,54 (1,1-1,8)
	Индекс атерогенности		2,66 (2,31-2,97)		2,44 (1,71-3,22)		2,42 (1,5-3,22)
	Артериальная гипертензия, абс. (%)		-		20 (38,4%)		10 (43,4%)
	1 степени		-		3 (5,7%)		3 (13,1%)
	2 степени		-		17 (32,7%)		7 (30,4%)
	Курение в анамнезе		-		6 (11,5%)		4 (17,4%)
	Инфаркт миокарда в анамнезе (давность более 6 мес.), абс. (%)		-		16 (30,7%)		-
Язва двенадцатиперстной кишки, абс. (%)	-	7 (13,4%)	4 (17,3%)				

Рисунок 1 – Клиническая характеристика обследованных пациентов: ХС ЛПНП – холестерин липопротеины низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Тип атеросклеротических бляшек	1 тип	«мягкая» гомогенная бляшка	→	Однородная эхонегативная	Сонографическая характеристика
	2 тип	гетерогенная гипохогенная бляшка	→	Преимущественно эхонегативная с содержанием гипохогенных зон более 50%	
	3 тип	гетерогенная гиперэхогенная бляшка	→	Преимущественно эхопозитивная с содержанием гиперэхогенных зон более 50%	
	4 тип	«плотная» гомогенная бляшка	→	Однородная эхопозитивная	
	5 тип	-	→	Неклассифицируемая, вследствие выраженного кальциноза, формирующего акустическую тень	

Рисунок 2 – Сонографическая классификация атеросклеротических бляшек артерий.

(артериальной гипертензии, язвы двенадцатиперстной кишки, $p > 0,05$).

Ультразвуковое исследование периферических артерий проводилось согласно приказу Министерства здравоохранения № 206 от 03.03.2009 г. и рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий [6]. Оценивали АСБ и их ультразвуковые характеристики в соответствии с классификацией Gray-Weal и Geroulakos (1993) (рис. 2). Степень атеросклеротического поражения сосудов, по данным эхографии, устанавливались по модифицированной методике К. Е. Sorenson (1993 г.).

Уровень цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α и растворимых молекул адгезии sVCAM-1 определен в сыворотке крови с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации соответствующих цитокинов в сыворотке крови человека компании «Вектор-Бест», (РФ) и Cloud-Clone corp. (США). Оценка показателей системы иммунитета (определение Т-лимфоцитов общих (CD3+), Т-лимфоцитов активных (CD3+CD4+HLA-DR+), Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-киллеры (CD3+CD8+), соотношение Т-хелперы/Т-киллеры, В-лимфоцитов (CD19+), содержания IgA, IgG, IgM, фагоцитарного звена иммунитета (фагоцитарное число, фагоцитарный

индекс), количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и протеолитических ферментов (нейтрофильной эластазы (НЭ) и БАПНА-амидазы) проводилась согласно общепринятой методике (Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, В.В. Янченко) [5, 7]. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков; для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее (M) с указанием стандартного отклонения (s); для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану (Me) с обозначением межквартильного размаха – 25-й и 75-й перцентили ($Lq-Uq$). Корреляционный анализ проводился непараметрическим методом Спирмена. Различия считали достоверными при уровне значимости 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

По данным коронарографии у 16 (30,7%) пациентов со ССН II ФК не выявлено наличие стенозов коронарных артерий более 50%, у 11 (21,1%) – обнаружено поражение одной коронарной артерии (стеноз более 50%), у 25 (48,1%) – поражение двух коронарных артерий. Среднее количество пораженных артерий составило $1,17 \pm 0,6$. Бассейн правой коронарной артерии (ПКА) был поражен у 28 (53,8%) пациентов, бассейн передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) у 30 (57,6%), бассейн огибающей артерии (ОА) у 30 (57,6%) (рис. 3).

По данным коронарографии у всех пациентов 3-ей группы отмечалось поражение коронарных артерий. Однососудистое поражение в виде стеноза артерии более 50% обнаружено у 14 (60,8%) пациентов, двусосудистое – у 8 (34,7%) пациентов, трехсосудистое – у 1 (4,3%) пациента. Бассейн ПКА был поражен у 17 (73,9%) пациентов, бассейн ПМЖА у 13 (56,5%), бассейн ОА у 12 (52,1%). Среднее количество пораженных артерий составило $1,17 \pm 0,6$.

Для оценки тяжести и распространенности атеросклероза коронарного русла у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий использовали шкалу Syntax score I. Количество баллов по данной шкале составило 11 ± 4 во 2-ой группе и $8,4 \pm 4,4$ в 3-ей группе пациентов ($p > 0,05$), что соответствует легкой степени тяжести коронарного атеросклероза [8]. Окклю-

зионное поражение у пациентов 2-ой группы не было обнаружено, что достоверно отличается от данных 3-ей группы, где окклюзии обнаружены у 12 пациентов (28,6%, $p = 0,001$). Остальные показатели тяжести, распространенности атеросклеротического поражения не различались в обеих группах ($p > 0,05$). По данным А. В. Генкеля (2017) [9], у пациентов со ССН II ФК отмечается преимущественное поражение ПМЖА (35% случаев), в нашем исследовании во 2-ой группе отмечалось практически равномерное поражение трёх магистральных (ПМЖА, ОА, ПКА) коронарных артерий. По данным исследований О. В. Хлынова и соавт. (2020) [10], у пациентов с ИМ преобладает однососудистое поражение у 52,2% пациентов, что сопоставимо с полученными нами данными (60,8% пациентов 3-ей группы).

На рисунке 4 представлены выявленные признаки атеросклероза в обследованных группах по данным эхографии.

Данные, представленные на рисунке 4, свидетельствуют в пользу того, что у пациентов с различными формами ИБС толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий (КИМ ОСА) ($p < 0,001$), подвздошных артерий ($p = 0,001$), а в 3-ей группе и бедренных артерий ($p = 0,03$) достоверно превышали значения, полученные в контрольной группе. Обнаружено, что среднее значение ширины просвета абдоминальной части аорты на всем протяжении в 3-ей группе было достоверно больше показателей, полученных в контрольной группе ($p = 0,045$) и не отличалось от значений, полученных во 2-ой группе ($p > 0,05$). Следует отметить, что АСБ в контрольной группе выявлены не были, а также не выявлено значимых различий между степенью стеноза и типами АСБ, обнаруженными у пациентов с различными формами ИБС.

Обнаружено, что у пациентов с поражением коронарных артерий атеросклероз не ограничивался только одним сосудистым регионом ($p > 0,05$): регистрировалось поражение экстракраниальных отделов мозговых артерий (96,1% – 2-ая группа, 91,3% – 3-я группа), абдоминальной части аорты (88,4% – 2-ая группа, 95,6% – 3-я группа), артерий нижних конечностей (28,8% – 2-ая группа, 39,1% – 3-я группа). У пациентов с ИМ чаще, чем у пациентов со ССН II ФК, встречается поражение двух и более периферических сосудистых регионов в 1,99 раза (30,7% и 15,7% соответственно, $p = 0,001$), что согласуется с данными исследования COMPASS (2018), где рас-

	2-ая группа, степень стеноза 50-69%, n (%)	2-ая группа, степень стеноза 70-99%, n (%)	3-я группа, степень стеноза 50-69%, n (%)	3-я группа, степень стеноза 70-99%, n (%)	3-я группа, окклюзия, n (%)
Локализация стенозов, (n; %)	→	↓	↓	↓	↓
	30 (68,1%)	14 (31,8%)	17 (40,4%)	13 (30,9%)	12 (28,6%)
Ствол левой коронарной артерии	→	-	-	-	-
ПМЖА	→	4 (9,1%)	3 (7,1%)	1 (2,3%)	-
	→	4 (9,1%)	-	3 (7,1%)	2 (4,7%)
	→	2 (4,5%)	1 (2,2%)	-	1 (2,3%)
ОА	→	2 (4,5%)	1 (2,2%)	1 (2,3%)	-
	→	1 (2,2%)	1 (2,2%)	-	1 (2,3%)
	→	-	2 (4,5%)	-	-
Артерия тулового края	→	3 (6,8%)	2 (4,5%)	1 (2,3%)	3 (7,1%)
ПКА	→	3 (6,8%)	2 (4,5%)	4 (9,5%)	1 (2,3%)
	→	4 (9,1%)	2 (4,5%)	1 (2,3%)	2 (4,7%)
	→	3 (6,8%)	1 (2,2%)	-	1 (2,3%)
Задненисходящая артерия	→	1 (2,2%)	-	-	-
Заднелатеральная артерия	→	1 (2,2%)	1 (2,2%)	1 (2,3%)	-
					1 (2,3%)

Рисунок 3 – Распространенность и тяжесть поражения коронарных артерий у пациентов 2-ой (n=44) и 3-ей (n=42) групп по данным коронарографии:
 ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия.

Сосуд	Группа, n АСБ	↓ ↓ ↓ ↓ ↓					5-й тип АСБ	Ширина просвета	Толщина КИМ, мм	Степень стеноза, %
		1-й тип АСБ	2-й тип АСБ	3-й тип АСБ	4-й тип АСБ	↓				
Абдоминальная часть аорты	1 (n=20)	0 (0%)	1 (5%)	18 (90%)	1 (5%)	0 (0%)	16,71±3,41 15,88±1,8 14,03±1,35#	-	22 (15-25)	
	2 (n=37)	2 (5,4%)	1 (2,7%)	23 (62,1%)	0 (0%)	1 (2,7%)	16,8±3,71 15,11±2,1 13,76±0,64#	-	26,23 (16,93-35,53)	
	3 (n=0)	-	-	-	-	-	14,5±5,4 13,5±2,9 12,0±2,4#	-	-	
Подвздошные артерии	1 (n=9)	1 (11,1%)	0 (0%)	2 (22,2%)	6 (66,7%)	0 (0%)	9,58±1,26	0,99±0,16	21,5 (18,5-26,5)	
	2 (n=34)	2 (5,9%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	28 (87,5%)	0 (0%)	9,12±1,4	1,05±0,18	34,52 (25,7-43,33)	
	3 (n=0)	-	-	-	-	-	8,0±1,3	0,84±0,09*#	-	
Бедренные артерии	1 (n=12)	0 (0%)	3 (25%)	7 (58,3%)	2 (16,7%)	0 (0%)	6,32±1,46	0,79±0,11	19 (17,5-35,5)	
	2 (n=19)	1 (5,2%)	7 (36,9%)	9 (47,3%)	2 (10,5%)	0 (0%)	6,65±1,44	0,65±0,2	27,70 (12,53-43,3)	
	3 (n=0)	-	-	-	-	-	6,5±0,9	0,65±0,16	-	
Подколенные артерии	1 (n=15)	1 (6,7%)	4 (26,6%)	10 (66,7%)	0 (0%)	0 (0%)	5,98±0,95	0,87±0,14	26 (16-30)	
	2 (n=26)	0 (0%)	8 (30,7%)	18 (69,3%)	0 (0%)	0 (0%)	6,1±1,1	0,78±0,11	33,67 (17,01-50,34)	
	3 (n=0)	-	-	-	-	-	6,1±1,35	0,83±0,12	-	
Общие сонные артерии	1 (n=37)	2 (5,4%)	17 (45,9%)	16 (43,2%)	0 (0%)	2 (5,4%)	6,02±1,11	1,1±0,2	36,25 (27,25-44)	
	2 (n=60)	3 (5%)	15 (25%)	39 (55,7%)	1 (1,6%)	2 (3,3%)	6,67±0,91	1,06±0,18	29,53 (18,22-40,82)	
	3 (n=0)	-	-	-	-	-	6,5±2,1	0,71±0,15*#	-	
Внутренние сонные артерии	1 (n=25)	3 (12%)	12 (48%)	10 (40%)	0 (0%)	1 (4%)	4,8±0,73	-	33,25 (26,75-41,75)	
	2 (n=47)	3 (6,3%)	14 (29,7%)	28 (59,5%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)	5,09±0,84	-	37,23 (21,03-53,41)	
	3 (n=0)	-	-	-	-	-	4,8±1,7	-	-	
Наружные сонные артерии	1 (n=11)	2 (18%)	4 (36,4%)	5 (45,4)	0 (0%)	0 (0%)	3,64±0,65	-	41,52 (35,14-48,8)	
	2 (n=21)	2 (9,5%)	6 (28,5%)	13 (61,9%)	0 (0%)	0 (0%)	4,09±0,64	-	48 (32,05-63,94)	
	3 (n=0)	-	-	-	-	-	3,9±1,82	-	-	

Рисунок 4 – Эхографические признаки атеросклероза в обследованных группах: * – p<0,05 при сравнении КГ и 2-ой группы, # – p<0,05 при сравнении КГ и 3-ей группы; АСБ – атеросклеротическая бляшка, КИМ – комплекс интима-медиа.

Параметр	Группы пациентов			Р
	1 группа (n=26) Me;LQ-UQ	2 группа (n=52) Me;LQ-UQ	3 группа (n=23) Me;LQ-UQ	
ИЛ-4, пг/мл	0,53; 0,29-0,82	0,67; 0,53-0,82	0,63; 0,43-1,16	$p^{1-2}=0,636$, $p^{1-3}=0,109$, $p^{2-3}=0,217$
ИЛ-6, пг/мл	1,03; 0,21-1,79	1,41; 0,97-8,61	8,54; 4,78-18,924	$p^{1-2}=0,038^*$, $p^{1-3}<0,001^*$, $p^{2-3}=0,011^*$
ИЛ-8, пг/мл	10,123; 9,07-13,7	10,802; 7,22-14,2	18,824; 8,95-66,05	$p^{1-2}=0,427$, $p^{1-3}=0,02^*$, $p^{2-3}=0,047^*$
ИЛ-10, пг/мл	3,25; 1,78-5,41	2,74; 2,26-3,97	2,74; 2,19-5,39	$p^{1-2}=0,439$, $p^{1-3}=0,688$, $p^{2-3}=0,689$
ИЛ-18, пг/мл	221,33; 179,96-322,9	228,23; 196,41-259	194,81; 129,56-320	$p^{1-2}=0,430$, $p^{1-3}=0,259$, $p^{2-3}=0,866$
ФНО- α , пг/мл	8,45; 7,37-12,17	7,76; 5-14,182	13,423; 7,01-38,955	$p^{1-2}=0,322$, $p^{1-3}=0,109$, $p^{2-3}=0,029^*$
sVCAM-1, пг/мл	36,79; 27,125-46,92	30,85; 22,93-40,124	44,919; 29,86-68,29	$p^{1-2}=0,217$, $p^{1-3}=0,184$, $p^{2-3}=0,031^*$
Нейтрофильная эластаза, пкг	0,456; 0,223-0,647	0,459; 0,293-0,649	0,527; 0,303-0,914	$p^{1-2}=0,315$, $p^{1-3}=0,209$, $p^{2-3}=0,684$
БАПНА-амидаза, пкг	1,193; 0,962-1,446	1,589; 1,017-2,26	1,82; 1,259-3,063	$p^{1-2}=0,049^*$, $p^{1-3}=0,005^*$, $p^{2-3}=0,049^*$

Рисунок 5 – Уровень цитокинов, количество молекул sVCAM-1 и активность протеолитических ферментов в сыворотке крови обследованных лиц: * – $p<0,05$.

пространённость мультифокального атеросклероза (МФА) у пациентов с хронической ИБС составила около 20% [11] и MESA, где развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий прогнозировалось с большей долей вероятности при включении в модель наличие АСБ в сонных артериях, чем наличие традиционных факторов риска [12]. Также у пациентов с ИМ АСБ в сонных артериях выявлялась в 1,71 раза (2,5 (2-5) и 1,46 (0-6), $p=0,006$) чаще, больше суммарная площадь обнаруженных АСБ в сонных артериях в 1,48 раза (0,61(0,38-1,56) см^2 и 0,41 (0,047-1,6) см^2 , $p=0,045$), что согласуется с данными исследования Tromsø (2012), где была выявлена прямая связь между величиной общей площади АСБ в сонных артериях и возникновением инфаркта миокарда [13].

Установлено, что атеросклеротическое поражение периферических артерий у пациентов с различными формами ИБС проявлялось в виде преобладания 2-ой степени поражения согласно классификации Sorensen (41% – 2-ая группа, 44,9% – 3-я группа), повышенной экзогенности сосудистой стенки (42,3% – 2-ая группа, 40,5% – 3-я группа); преобладания локальных (66,7% – 2-ая группа, 56,9% – 3-я группа), единичных (83,9% – 2-ая группа, 81,9% – 3-я группа), без признаков кальциноза (86,2% – 2-ая группа, 81,9% – 3-я группа) гетерогенных АСБ 3-го типа по классификации Gray-Weal и Geroulakos (74,5% – 2-ая группа, 73,1% – 3-я группа), стенозирующих просвет менее чем на 50% (77,8% – 2-ая группа, 92,2% – 3-я группа) и расположенных в области бифуркации сосудов (66,7% – 2-ая группа, 77,8% – 3-я группа) с переходом на соседние артерии. При этом достоверных различий между группами по вышепредставленным параметрам обнаружено не было ($p>0,05$). Полученные результаты согласуются с данными О.А. Погореловой (2017), где у пациентов с ОКС и у пациентов с хронической ИБС также преобладал 3-й тип АСБ (77,8% у пациентов с ИМ и 64,4 % у пациентов со ССН II ФК) [14]. По данными А.Ю. Вишняковой (2020), у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе в возрасте от 47 до 70 лет преобладали локальные (75,8%), гиперэкзогенные (51%), гетерогенные (59%) АСБ в экстракраниальных участках сонных артерий, что может свидетельствовать о потенциальном риске развития у обследованных пациентов повторного сердечно-сосудистого события в виде нарушения мозговой гемодинамики и также согласуются с полученными нами резуль-

татами [15]. С другой стороны, в исследовании А. В. Генкеля (2017) не выявлено преобладающего типа АСБ у пациентов с различными формами ИБС: у пациентов 1-ый, 2-ой и 3-ий типы АСБ встречались в 25-30% случаев [9].

На рисунке 5 приведены данные об уровне цитокинов, количестве молекул адгезии sVCAM-1 и активности протеолитических ферментов в сыворотке крови обследованных лиц.

По данным, представленным на рисунке 5, у пациентов 3-ей группы наблюдается увеличение концентрации в сыворотке крови ИЛ-6 в 8,29 раза ($p<0,001$), ИЛ-8 – в 1,86 ($p=0,047$), активность БАПНА-амидазы – в 1,52 ($p<0,001$) по сравнению с лицами КГ, а также увеличение уровня ИЛ-6 в 6,05 раза ($p=0,011$), ИЛ-8 – в 1,74 ($p=0,02$), ФНО- α – в 1,73 ($p=0,029$), sVCAM-1 – в 1,45 ($p=0,031$) по сравнению с пациентами 2-ой группы. При сравнении данных 1-ой и 2-ой групп обнаружено, что уровень ИЛ-6 и активность БАПНА-амидазы в 1,37 раза ($p=0,038$) и в 1,33 раза ($p=0,049$) были выше у пациентов 2-ой группы, чем у лиц КГ 1-ой группы, соответственно. Уровень цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-18 и активность НЭ между перечисленными группами статистически значимо ($p>0,05$) не различались.

На рисунке 6 представлены данные о показателях Т- и В-клеточного иммунитета в обследованных группах.

По данным, представленным на рисунке 6, у пациентов 3-ей группы было ниже, чем у лиц 1-ой группы количество Т-лимфоцитов общих (в абсолютных цифрах) в 1,2 раза ($p<0,001$), уровня IgM – в 2,38 ($p<0,001$), IgG – в 1,43 ($p=0,017$). Количество ЦИК и уровень IgA были выше в 1,44 раза ($p<0,001$) и в 1,25 ($p<0,001$) соответственно. Различий между показателями системы иммунитета во 2-ой и 3-ей группах не обнаружено ($p>0,05$). Во 2-ой группе пациентов были выявлены достоверные различия ($p<0,05$) в сравнении с данными, полученными в 1-ой группе по количеству Т-лимфоцитов общих (CD3+) в абсолютных и относительных цифрах ниже в 1,43 раза, В-лимфоцитов (CD19+) – выше в 1,38 раза, ЦИК – в 1,32 выше. Также выявлены различия по уровню IgA – в 1,27 выше, IgG – ниже в 1,35 раза, IgM – в 2,04 раза, чем у лиц 1-ой группы. Различий по уровню остальных показателей (Т-хелперы, Т-киллеры, ИРИ, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) системы иммунитета не обнаружено.

В исследованных группах увеличение распространённости атеросклероза сопровождалось

Параметр	Группы пациентов			P
	1 группа (n=26) Me;LQ-UQ	2 группа (n=52) Me;LQ-UQ	3 группа (n=23) Me;LQ-UQ	
Т-лимфоциты общие (CD3 ⁺), 10 ⁹ /л	→ 1,36; 1,11-2,05	- 0,91; 0,67-1,66	- 0,95; 0,55-1,48	- p ¹⁻² <0,001*, p ¹⁻³ <0,001*, p ²⁻³ =0,335
Т-лимфоциты активные (CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺),10 ⁹ /л	→ 0,679; 0,61-0,72	- 0,62; 0,56-0,7	- 0,569; 0,487-0,64	- p ¹⁻² =0,345, p ¹⁻³ =0,077, p ²⁻³ =0,065
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), 10 ⁹ /л	→ 0,553; 0,477-0,612	- 0,473; 0,4-0,558	- 0,547; 0,486-0,632	- p ¹⁻² =0,087, p ¹⁻³ =0,121, p ²⁻³ =0,087
Т-киллеры (CD3 ⁺ CD8 ⁺), 10 ⁹ /л	→ 0,415; 0,346-0,523	- 0,395; 0,294-0,412	- 0,382; 0,298-0,448	- p ¹⁻² =0,065, p ¹⁻³ =0,072, p ²⁻³ =0,104
Т-хелперы / Т-киллеры	→ 1,85; 1,32-2,34	- 1,57; 1,03-2,12	- 1,63; 1,12-1,93	- p ¹⁻² =0,115, p ¹⁻³ =0,142, p ²⁻³ =0,174
В-лимфоциты (CD19 ⁺), 10 ⁹ /л	→ 0,31; 0,21-0,5	- 0,43; 0,29-0,83	- 0,34; 0,18-0,61	- p ¹⁻² <0,001*, p ¹⁻³ <0,001*, p ²⁻³ =0,058
Ig A, г/л	→ 1,59; 1,35-1,83	- 2,4; 1,9-2,9	- 1,99; 1,6-2,7	- p ¹⁻² <0,001*, p ¹⁻³ <0,001*, p ²⁻³ =0,304
Ig M, г/л	→ 1,74; 1,42-2,06	- 0,85; 0,51-1,46	- 0,73; 0,51-1	- p ¹⁻² <0,001*, p ¹⁻³ <0,001*, p ²⁻³ =0,315
Ig G, г/л	→ 13,66; 10,93- 16,39	- 10,13; 9,52-11,02	- 9,53; 8,25-11,09	- p ¹⁻² <0,001*, p ¹⁻³ =0,017*, p ²⁻³ =0,441
ЦИК, ед.	→ 49,3; 34,76- 63,84	- 65; 52-82	- 71; 60-97	- p ¹⁻² <0,001*, p ¹⁻³ <0,001*, p ²⁻³ =0,19
Фагоцитарный индекс,%	→ 71,49; 69,46- 73,52	- 71; 62-80	- 73; 65-84	- p ¹⁻² =0,87, p ¹⁻³ =0,907, p ²⁻³ =0,932
Фагоцитарное число, ед.	→ 8,5; 7,5-9,8	- 8,7; 7,5-10,4	- 8,2; 7,4-10	- p ¹⁻² =0,85, p ¹⁻³ =0,122, p ²⁻³ =0,194

Рисунок 6 – Показатели Т- и В- клеточного иммунитета в обследованных группах.

Периферическая артерия	→	Абдоминальная часть аорты		Артерии нижних конечностей				Сонные артерии						
		Т-лимфоциты общие (CD3 ⁺)	Т-лимфоциты общие (CD3 ⁺)	Моноциты	sVCAM-1	ИЛ-6	ИЛ-6	Т-лимфоциты общие (CD3 ⁺)	ИЛ-6	В-лимфоциты (CD19 ⁺)				
Фактор	→	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2			
Степень выраженности атеросклероза	→	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2			
Значение	→	1,28 (1,02-1,29)	1,1 (1,02-1,17)	0,94 (0,86-0,97)	0,7 (0,55-0,78)	59,5 (23,82-78,76)	30,85 (22,93-32,68)	3,86 (1,9-5,75)	9,72 (7,37-19,41)	1,07 (1,023-1,17)	6,73 (3,15-9,7)	16,23 (12,41-23,1)	0,39 (0,34-0,43)	0,52 (0,44-0,63)
Р	→	0,017	0,0006	0,002	0,039	0,0003	0,017							

Рисунок 7 – Изменение значения параметров системы иммунитета при различной степени выраженности поражения артерий у пациентов 2-ой группы (p<0,05): 1 – с наличием АСБ, 2 – без наличия АСБ.

поражением периферических артерий в виде роста количества АСБ как в сонных артериях, так и во всех изученных артериях в целом, а также регистрировалось увеличение суммарной площади АСБ. Данные изменения сочетались с достоверным изменением различных компонентов системы иммунитета (приведены значения корреляций с вышеперечисленными параметрами тяжести атеросклероза периферических артерий, $p < 0,05$). Так, у пациентов со ССН II ФК данные изменения проявлялись в виде увеличения количества Т-лимфоцитов общих ($r=0,396$), активности НЭ ($r=0,529$), концентрации молекул адгезии sVCAM-1 ($r=0,444$), а также уменьшения количества В-лимфоцитов ($r=-0,296$) и концентрации IgM ($r=-0,284$). У пациентов с ИМ происходило изменение следующих компонентов СИ: увеличение количества Т-лимфоцитов ($r=0,284-0,441$), содержания ИЛ-8 ($r=0,48$), уменьшение количества В-лимфоцитов ($r=-0,414$) и концентрации ИЛ-6 ($r=-0,4453$), ИЛ-10 ($r=-0,43$). Увеличение распространенности периферического атеросклероза, в целом, в обеих группах сопровожда-

лось увеличением количества Т-лимфоцитов общих, уменьшением количества В-лимфоцитов.

На основании полученных результатов был произведен поиск параметров СИ, которые статистически значимо изменяются при различной степени тяжести и распространенности (МФА) атеросклеротического поражения артерий того или иного сосудистого региона (рис. 7, 8). В качестве критерия степени тяжести атеросклероза принималось наличие/отсутствие АСБ.

Данные, представленные на рисунке 7, демонстрируют, что у пациентов со ССН 2 II ФК при поражении артерий брюшной полости количество Т-лимфоцитов общих увеличивается на 12%, нейтрофилов – на 8%, концентрация IgM уменьшается на 78%; при поражении артерий нижних конечностей увеличивается количество Т-лимфоцитов общих на 19%, концентрация молекул sVCAM-1 – на 33%, концентрация IgM уменьшается на 39%, активность БАПНА-амидазы – на 65%; при поражении экстракраниальных отделов мозговых артерий концентрация НЭ увеличивается на 17%, количество ЦИК – на 18%,

Периферическая артерия	Абдоминальная часть аорты	Фактор, ед.	Т-лимфоциты общие, *10 ⁹ /л		1	2	Значение	Р	
			IgM, г/л		1	2			
					0,51 (0,49-0,82)	0,91 (0,74-1,52)	0,011		
	Артерии нижних конечностей	Фактор, ед.	Т-лимфоциты общие, *10 ⁹ /л		1	2			
				1,24 (1,12-1,31)	1,05 (0,99-1,17)	0,003			
				IgM, г/л		1	2		
						0,64 (0,5-0,9)	0,89 (0,74-1,52)	0,041	
	Сонные артерии	Фактор, ед.	БАПНА-амидаза, пкат		1	2			
				0,075 (0,04-0,15)	0,124 (0,088-0,176)	0,03			
				sVCAM-1, пг/мл		1	2		
						40,92 (26,89-67,4)	30,85 (22,93-32,68)	0,001	
	МФА	Фактор, ед.	IgM, г/л		1	2			
				0,8 (0,49-0,95)	1,19 (0,7-1,68)	0,048			
				В-лимфоциты, *10 ⁹ /л		1	2		
						0,49 (0,39-0,53)	0,53 (0,46-0,58)	0,03	
				Нейтрофильная эластаза, пкат		1	2		
						0,495 (0,398-0,9)	0,424 (0,321-0,74)	0,027	
	МФА	Фактор, ед.	ИЛ-4, пг/мл		1	2			
						0,57 (0,33-1,49)	0,72 (0,58-1,88)	0,045	
	МФА	Фактор, ед.	ЦИК, усл.ед.		1	2			
						82 (68-92)	69,5 (51-88)	0,045	
	МФА	Фактор, ед.	IgM, г/л		1	2			
						0,76 (0,5-1,1)	0,97 (0,85-1,9)	0,005	

Рисунок 8 – Изменение значения параметров системы иммунитета при различной степени выраженности и распространенности (МФА) поражения артерий различных сосудистых регионов у пациентов 3-ей группы ($p < 0,05$): 1 – с наличием АСБ, 2 – без наличия АСБ, МФА – мультифокальный атеросклероз.

концентрация IgM уменьшается на 49%, ИЛ-4 – на 26%, количество В-лимфоцитов – на 10%; при мультифокальном поражении уменьшается концентрация IgM на 28%, что согласуется с данными многочисленных исследователей [8, 16-19].

Данные, представленные на рисунке 8, демонстрируют, что у пациентов с ИМ при поражении артерий брюшной полости количество Т-лимфоцитов общих увеличивается на 16%; при поражении артерий нижних конечностей увеличивается количество моноцитов на 75%, концентрация молекул sVCAM-1 – на 93%, концентрация ИЛ-6 уменьшается в 2,52 раза; при поражении экстракраниальных отделов мозговых артерий количество Т-лимфоцитов общих увеличивается на 17%, концентрация ИЛ-6 уменьшается в 2,41 раза, количество В-лимфоцитов – на 10%, что согласуется с данными многочисленных исследователей [8, 16-19].

На рисунке 9 представлены значимые корреляции ($p < 0,05$) между показателями системы иммунитета у пациентов 2-ой и 3-ей групп и параметрами тяжести коронарного атеросклероза. С увеличением количества и степени стеноза пораженных коронарных артерий в 3-ой группе пациентов возрастал уровень цитокинов ИЛ-8 в 1,2 раза ($p = 0,049$) и ФНО- α – в 2,7 раза ($p = 0,017$), что согласуется с данными исследователей [14, 16]. С другой стороны, локализация симптом-связанной артерии у пациентов 3-ей группы не коррелировала с уровнем изучаемых иммунологических параметров, что согласуется с данными В.В. Кашталапа и соавт. (2015) [17].

На основании полученных результатов был произведен поиск параметров СИ, которые статистически значимо изменяются при различной степени тяжести и распространенности поражения коронарных артерий (рис. 10). В качестве критерия степени тяжести атеросклероза принималось наличие / отсутствие гемодинамически тяжелых стенозов, т.е. стенозов более 70% согласно классификации SCCT (Американского общества диагностов, занимающихся КТ визуализацией сердца).

Данные, представленные на рисунке 10, демонстрируют, что у пациентов со ССН II ФК при поражении ОА количество ЦИК увеличивается на 18%; концентрация ФНО- α увеличивается в 2,01 раза; при поражении ПМЖА увеличивается концентрация молекул sVCAM-1 на 26%. У пациентов с ИМ при поражении ОА концентрация ИЛ-6 увеличивается на 81%, при поражении

ПМЖА концентрация IgG уменьшается на 16%, а ИЛ-10 – в 3,67 раза.

Заключение

В проведенном исследовании у пациентов с различными формами ИБС (ИМ, ССН II ФК) по сравнению с практически здоровыми лицами был выявлен дисбаланс иммунологической реактивности организма: увеличение концентрации ИЛ-6 (в 1,37 раза, $p = 0,038$ – группа ССН II ФК, в 6,29, $p < 0,001$ – группа ИМ), ИЛ-8 (в 1,86 раза, $p = 0,047$ – группа ИМ), IgA (на 50,9%, $p < 0,001$ – группа ССН II ФК, на 25,1%, $p < 0,001$ – группа ИМ), БАПНА-амидазы (в 1,33 раза, $p = 0,049$ – группа ССН II ФК, в 1,52, $p < 0,001$ – группа ИМ), количества В-лимфоцитов (на 24%, $p < 0,001$ – группа ССН II ФК, на 20,5%, $p < 0,001$ – группа ИМ), ЦИК (на 31,8%, $p < 0,001$ – группа ССН II ФК, на 48%, $p < 0,001$ – группа ИМ) и уменьшение количества Т-лимфоцитов (на 24,5%, $p < 0,001$ – группа ССН II ФК, на 16,6%, $p < 0,001$ – группа ИМ), концентрации IgM (на 51,1%, $p < 0,001$ – группа ССН II ФК, на 57,0%, $p < 0,001$ – группа ИМ) и IgG (на 25,8%, $p < 0,001$ – группа ССН II ФК, на 30,0%, $p < 0,001$ – группа ИМ). При этом большая распространенность атеросклеротического поражения периферических (экстракраниальных отделов мозговых артерий, абдоминального отдела аорты, артерий нижних конечностей) артерий у пациентов с ИМ сопровождалась повышением концентрации ИЛ-6 в 6,05 раза ($p = 0,011$), ИЛ-8 в 1,74 ($p = 0,02$), ФНО- α в 1,73 ($p = 0,029$), sVCAM-1 в 1,45 ($p = 0,031$).

Выявлено, что у пациентов с поражением коронарных артерий атеросклероз не ограничивался только одним сосудистым регионом ($p > 0,05$): регистрировалось поражение экстракраниальных отделов мозговых артерий (96,1% – группа ССН II ФК, 91,3% – группа ИМ), абдоминальной части аорты (88,4% – группа ССН II ФК, 95,6% – группа ИМ), артерий нижних конечностей (28,8% – группа ССН II ФК, 39,1% – группа ИМ). Установлено, что атеросклеротическое поражение периферических артерий у пациентов с поражением коронарных артерий проявлялось в виде преобладания 2-ой степени поражения согласно классификации Sorensen (41% – группа ССН II ФК, 44,9% – группа ИМ), повышенной экзогенности сосудистой стенки (42,3% – группа ССН II ФК, 40,5% – группа ИМ); преобладания локальных (66,7% – группа ССН II ФК, 56,9% –

группа ИМ), единичных (83,9% – группа ССН II ФК, 81,9% – группа ИМ), без признаков кальциноза (86,2% – группа ССН II ФК, 81,9% – группа ИМ) гетерогенных АСБ 3-го типа по классификации Gray—Weal и Geroulakos (74,5% – группа ССН II ФК, 73,1% – группа ИМ), стенозирующих просвет менее чем на 50% (77,8% – группа ССН II ФК, 92,2% – группа ИМ) и расположенных в области бифуркации сосудов (66,7% – группа ССН II ФК, 77,8% – группа ИМ) с переходом на соседние артерии. При этом достоверных различий между группами по выше представленным параметрам обнаружено не было ($p > 0,05$).

Поражение экстракраниальных отделов мозговых артерий у пациентов со ССН II ФК сопровождалось увеличением активности НЭ на 17% ($p=0,027$), количества ЦИК на 18% ($p=0,045$) и уменьшением концентрации IgM на 49% ($p=0,048$), ИЛ-4 на 26% ($p=0,045$), количества В-лимфоцитов на 10% ($p=0,03$), а у пациентов с ИМ – увеличением количества Т-лимфоцитов на 17% ($p=0,0003$) и уменьшением ИЛ-6 в 2,41 раза ($p=0,039$) и количества В-лимфоцитов на 10% ($p=0,01$). При поражении абдоминального отдела аорты у пациентов со ССН II ФК регистрировалось увеличение количества Т-лимфоцитов на 12% ($p=0,031$), нейтрофилов на 8% ($p=0,012$) и уменьшение концентрации IgM на 78% ($p=0,011$), а у пациентов с ИМ – увеличение количества Т-лимфоцитов на 16% ($p=0,017$). Поражение артерий нижних конечностей у пациентов со ССН II ФК сопровождалось увеличением количества Т-лимфоцитов на 19% ($p=0,003$), молекул sVCAM-1 на 33% ($p=0,001$), уменьшением концентрации IgM на 39% ($p=0,041$), активности БАПНА-амидазы на 65% ($p=0,03$), а у пациентов с ИМ – увеличением количества моноцитов на 75% ($p=0,0006$), концентрации молекул sVCAM-1 на 93% ($p=0,002$) и уменьшением концентрации ИЛ-6 в 2,52 раза ($p=0,017$). Таким образом, атеросклеротическое поражение периферических артерий различных сосудистых регионов сопровождалось изменением параметров системы иммунитета: при поражении экстракраниальных отделов мозговых артерий в обеих группах это уменьшение количества В-лимфоцитов, артерий брюшной полости – увеличение Т-лимфоцитов. При этом развитие мультифокального атеросклеротического поражения периферических артерий сопровождалось только уменьшением концентрации IgM у пациентов со ССН II ФК на 27,6% ($p=0,005$).

Поражение ПМЖА у пациентов со ССН II ФК сочеталось с увеличением концентрации молекул sVCAM-1 на 26% ($p=0,044$), а у пациентов с ИМ – увеличением концентрации IgG на 16% ($p=0,04$) и уменьшением концентрации ИЛ-10 в 3,67 раза ($p=0,01$). Поражение ОА у пациентов со ССН II ФК сочеталось с увеличением концентрации ЦИК на 18% ($p=0,03$), ФНО- α – в 2,01 раза ($p=0,03$), а у пациентов с ИМ – увеличением концентрации ИЛ-6 на 81% ($p=0,04$). Поражение ПКА не сопровождалось значимым изменением показателей системы иммунитета в изучаемых группах.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: работа выполнена в рамках инициативной темы «Оценка системы иммунитета и протеолитической активности сыворотки крови при атеросклерозе», № госрегистрации 20181032.

Information about the source of support in the form of grants, equipment, medicinal agents: the study was carried out within the framework of the initiative theme «The evaluation of the immunity system and proteolytic activity of blood serum in atherosclerosis», State Registration No. 20181032.

Литература

1. Покровская, Е. В. Атеросклероз и иммунная система : (по материалам семинара Европейского общества атеросклероза) / Е. В. Покровская // Кардиология. – 2001. – № 10. – С. 69–73.
2. Шаленкова, М. А. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца / М. А. Шаленкова, Э. Т. Мухаметова, З. Д. Михайлова // Клин. медицина. – 2013. – № 11. – С. 14–20.
3. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis / E. Ammirati [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2015 Feb. – Vol. 179, N 2. – P. 173–187.
4. Ишемическая болезнь сердца / О. П. Шевченко [и др.]. – Москва : Реафарм, 2005. – 416 с.
5. Прудников, А. Р. Ферментативная протеолитическая активность, которая определяется в биологических объектах / А. Р. Прудников, А. Н. Щупакова, В. К. Окулич // SCI-ARTICLE.RU [Электронный ресурс]. – 2016. – № 36. – Режим доступа: http://sci-article.ru/number/08_2016.pdf. – Дата доступа: 15.02.2022.
6. Куликов, В. П. Основы ультразвукового исследования сосудов / В. П. Куликов. – Москва : Видар-М, 2015. – 392 с.
7. Новиков, Д. К. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител :

- (инструкция на метод) / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, В. В. Янченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 2. – С. 31–33.
8. Григорьев, В. С. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств / В. С. Григорьев, К. В. Петросян, А. В. Абросимов // Креатив. кардиология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 159–172.
 9. Клинико-функциональные и биохимические характеристики пациентов с различными ультразвуковыми фенотипами каротидного атеросклероза / В. В. Генкель [и др.] // Атеросклероз. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 11–18.
 10. Хлынова, О. В. Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза / О. В. Хлынова, Е. А. Шишкина, Н. И. Абгарян // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 155–160.
 11. Мультифокальный атеросклероз: диагностика с помощью пробы Целермайера / М. В. Жаткина [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и практика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 163–169.
 12. Interleukin-18 and IL-18 binding protein / C. A. Dinarello [et al.] // Front. Immunol. – 2013 Oct. – Vol. 4. – P. 289.
 13. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area. A 13-year follow-up study: the Tromsø study / M. Herder [et al.] // Stroke. – 2012 Jul. – Vol. 43, N 7. – P. 1818–1823.
 14. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования / О. А. Погорелова [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 12. – С. 5–15.
 15. Особенности атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий при вертебрально-базиллярном ишемическом инсульте / А. Ю. Вишнякова [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и практика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 108–113.
 16. Роль интерлейкина-8 и Т-лимфоцитов в дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека / П. В. Пигаревский [и др.] // Мед. академ. журн. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 51–55.
 17. Воспалительно-деструктивные бимаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследования сосудистой стенки и крови / Ю. И. Рагино [и др.] // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 5. – С. 37–41.
 18. Маркеры неблагоприятного прогноза при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST / Л. С. Барбараш [и др.]. – Кемерово : Кузбассвузиздат, 2012. – 347 с.
 19. Оценка цитокинового профиля у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома и хроническими формами ишемической болезни сердца / М. А. Гордеева [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 27–33.

Поступила 13.01.2022 г.

Принята в печать 21.02.2022 г.

References

1. Pokrovskaia EV. Atherosclerosis and the immune system: (based on the materials of the seminar of the European Society of Atherosclerosis). *Kardiologiya*. 2001;(10):69-73. (In Russ.)
2. Shalenkova MA, Mukhametova ET, Mikhailova ZD. The role of markers of necrosis and inflammation in the prediction of acute forms of coronary heart disease. *Klin Meditsina*. 2013;(11):14-20. (In Russ.)
3. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, Camici PG. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis. *Clin Exp Immunol*. 2015 Feb;179(2):173-87. doi: 10.1111/cei.12477
4. Shevchenko OP, Mishnev OD, Shevchenko AO, Trusov OA, Slastnikova ID. Cardiac ischemia. Moscow, RF: Reafarm; 2005. 416 p. (In Russ.)
5. Prudnikov AR, Shchupakova AN, Okulich VK. Enzymatic proteolytic activity, which is determined in biological objects. *SCI-ARTICLE.RU*. 2016;(36). Available from: http://sci-article.ru/number/08_2016.pdf. [Accessed 15th Feb 2022]. (In Russ.)
6. Kulikov VP. Vascular Ultrasound Fundamentals. Moscow, RF: Vidar-M; 2015. 392 p. (In Russ.)
7. Novikov DK, Novikov PD, Ianchenko VV. Methods for determining T- and B-lymphocytes with diagnostics based on monoclonal antibodies: (instruction for the method). *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2000;(2):31-3. (In Russ.)
8. Grigorev VS, Petrosian KV, Abrosimov AV. The anatomical risk assessment scale SYNTAX Score is a tool for determining the severity of coronary lesions and predicting the outcomes of endovascular interventions. *Kreativ Kardiologiya*. 2019;13(2):159-72. (In Russ.)
9. Genkel VV, Salashenko AO, Alekseeva OA, Shaposhnik II, Sumerkina VA, Nikushkina KV, i dr. Clinical, functional and biochemical characteristics of patients with different ultrasound phenotypes of carotid atherosclerosis. *Ateroskleroz*. 2017;13(1):11-8. (In Russ.)
10. Khlynova OV, Shishkina EA, Abgarian NI. Cytokine status of a patient with myocardial infarction as a possible predictor of the degree of coronary atherosclerosis. *Kardiovaskular Terapiia Profilaktika*. 2020;19(3):155-60. (In Russ.)
11. Zhatkina MV, Gavrilova NE, Makarova IuK, Metelskaia VA, Rudenko BA, Drapkina OM. Multifocal atherosclerosis: diagnosis using the Zelermeier test. *Kardiovaskular Terapiia Praktika*. 2020;19(5):163-9. (In Russ.)
12. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol*. 2013 Oct;4:289. doi: 10.3389/fimmu.2013.00289
13. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area. A 13-year follow-up study: the Tromsø study. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1818-23. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.646596
14. Pogorelova OA, Tripoten MI, Guhaeva DA, Shakhnovich RM, Ruda MIa, Balakhonova TV. Signs of Atherosclerotic Plaque Instability in the Carotid Arteries in Patients with Acute Coronary Syndrome According to Ultrasound Duplex Scanning Data. *Kardiologiya*. 2017;57(12):5-15. (In Russ.)
15. Vishniakova AIu, Berdalin AB, Golovin DA, Leliuk SE, Leliuk VG. Features of atherosclerotic lesions of

- the extracranial parts of the brachiocephalic arteries in vertebrobasilar ischemic stroke. *Kardiovaskular Terapiia Praktika*. 2020;19(5):108-13. (In Russ.)
16. Pigarevskii PV, Maltceva SV, Snegova VA, Davydova NG, Iakovleva OG, Vorozhbit RA. The role of interleukin-8 and T-lymphocytes in the destabilization of atherosclerotic plaque in humans. *Med Akadem Zhurn*. 2016;16(2):51-5. (In Russ.)
17. Ragino IuI, Cherniavskii AM, Polonskaia IaV, Volkov AM, Kashtanova EV, Tsymlal Slu, i dr. Inflammatory-destructive biomarkers of atherosclerotic plaque instability: studies of the vascular wall and blood. *Kardiologiya*. 2012;52(5):37-41. (In Russ.)
18. Barbarash LS, Barbarash OL, Berns SA, Karetnikova VN, Kiprina ES, Lebedeva N, i dr. Markers of poor prognosis in myocardial infarction with ST-segment elevation. Kemerovo, RF: Kuzbassvuzizdat; 2012. 347 p. (In Russ.)
19. Gordeeva MA, Babaeva AR, Emelianova AL, Davydov SI. Evaluation of the cytokine profile in patients with various types of acute coronary syndrome and chronic forms of coronary heart disease. *Tsitokiny Vospaleni*. 2014;13(2):27-33. (In Russ.)

Submitted 13.01.2022

Accepted 21.02.2022

Сведения об авторах:

Прудников А.Р. – м.м.н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9458-0867>;

Щупакова А.Н. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1285-7709>.

Information about authors:

Prudnikov A.R. – Master of Medical Sciences, senior lecturer of the Chair of Hospital Therapy & Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9458-0867>;

Shchupakova A.N. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Hospital Therapy & Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1285-7709>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: prudnikov92@yandex.ru – Прудников Александр Русланович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Hospital Therapy & Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: prudnikov92@yandex.ru – Alexander R. Prudnikov.