

33. Bondi C.D., Mckeon R.M., Bennett J.M. MT1 melatonin receptor internalization underlies melatonin-induced morphologic changes in Chinese hamster ovary cells and these processes are dependent on Gi proteins, MEK 1/2 and microtubule modulation. *J. Pineal. Res.* 2008; 44 (3):288-98.
34. Gerdin M.J., Masana M.L., Ren D., Miller R.J., Dubocovich M.L. Short-term exposure to melatonin differentially affects the functional sensitivity and trafficking of the hMT1 and hMT2 melatonin receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 304:931-9.
35. Petit L., Lacroix I., de Coppet P., Strosberg A.D., Jockers R. Differential signaling of human Mel1a and Mel1b melatonin receptors through the cyclic guanosine 3'-5'-monophosphate pathway. *J. Biochem. Pharmacol.* 1999;58: 633-9.
36. Nduhirabandi F., du Toit E.F., Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: A tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? *Acta. Physiol. (Oxf)* 2012; 205(2): 209-23.
37. Acuna-Castroviejo D., Escames G., Leon J., Carazo A., Khaldy H. Mitochondrial regulation by melatonin and its metabolites. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003; 527: 549-57.
38. Beydoun, M.A., Shroff M.R., Che X., Beydoun H.A., Wan, Y., Zonderman, A.B. Serum antioxidant status is associated with metabolic syndrome among U.S. adults in recent national surveys. *J. Nutr.* 2011;141: 903-913.
39. She M., Deng X., Guo Z., Laudon M., Hu Z., Liao D. NEU-P11, a novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulin sensitivity in high-fat/high-sucrose-fed rats. *Pharmacol. Res.* 2009; 59: 248-53.
40. Brydon L., Petit L., Delagrangre P., Strosberg A.D., Jockers R. Functional expression of MT2 (Mel1b) melatonin receptors in human PAZ6 adipocytes. *Endocrinology.* 2001; 142: 4264-71.
41. Kitagawa A., Ohta Y., Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *J. Pineal. Res.* 2012; 52(4): 403-13.
42. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes *J. Pineal Res.* 2008; 44:26-40.
43. Sheih J.M., Wu H.T., Cheng K.C., Cheng J.T. Melatonin ameliorates high fat diet induced diabetes and stimulates glycogen synthesis via PKCzeta-Akt-GSK-3beta pathway in hepatic cells. *J. Pineal. Res.* 2009; 47(4): 339-44.
44. Picinato M.C., Haber E.P., Cipolla-Neto J. Melatonin inhibits insulin secretion and decreases PKA levels without interfering with glucose metabolism in rat pancreatic islets. *J. Pineal. Res.* 2002; 33:156-60.
45. Guardiola-Lemaitre B. Toxicology of melatonin. *J. Biol. Rhythms.* 1997; 12:697-706.
46. Zanquetta M.M., Seraphim P.M., Sumida D.H. Calorie restriction reduces pinealectomy-induced insulin resistance by improving GLUT4 gene expression and its translocation to the plasma membrane. *J. Pineal. Res.* 2003; 35:141-148.
47. Bailey C.J., Atkins T.W., Matty A.J. Melatonin inhibition of insulin secretion in the rat and mouse. *Horm. Res.* 1974; 5:21-28.
48. O'Brien I.A., Lewin I.G., O'Hare J.P. Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1986; 24:359-64.
49. Tannenbaum M., Reiter R., Vaughan M. Adrenalectomy prevents changes in rat pineal melatonin content and N-acetyltransferase activity induced by acute insulin stress. *J. Pineal. Res.* 1987; 4:395-402.
50. Boden G., Ruiz J., Urbain J.L. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am. J. Physiol.* 1996; 271:E246-E252.
51. Cagnacci A., Arangino S, Renzi A. Influence of melatonin administration on glucose tolerance and insulin sensitivity of postmenopausal women. *Clin. Endocrinol.* 2001; 54: 339-346.
52. Darul K., Kruczynska H. Effect of melatonin on biochemical variables of the blood in dairy cows. *Acta Vet. Hung.* 2004; 52: 361-367.
53. Chandra R., Liddle R.A. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009; 25: 441-446.
54. Peschke E., Mulhbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 24: 892-941.

Поступила 18.06.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013  
УДК 616.127-605.4-036.11-037-07

## РОЛЬ МАРКЕРОВ НЕКРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСТРЫХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

М.А. Шаленкова, Э.Т. Мухаметова, З.Д. Михайлова

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород

*В связи с продолжающимся ростом смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего от инфаркта миокарда, оценка прогноза при остром коронарном синдроме (ОКС) остается одной из главных задач. Для диагностики и прогнозирования ОКС широко используются биохимические маркеры: креатинфосфокиназа-МВ, тропонины. В последнее время атеросклероз рассматривают с позиции иммуновоспалительной реакции, активное участие в которой принимают цитокины, хемокины, С-реактивный белок, натрийуретический пептид, фактор некроза опухоли α.*

*Ключевые слова:* острый коронарный синдром; прогнозирование; интерлейкины; натрийуретический пептид; С-реактивный белок.

### THE ROLE OF NECROSIS AND INFLAMMATION MARKERS IN PROGNOSTICATION OF ACUTE CORONARY HEART DISEASE

M.A. Shalenkova, E.T. Mukhametova, Z.D. Mikhailova

Municipal Clinical Hospital № 38, Nizhni Novgorod, Russia

*With the incessant growth of cardiovascular mortality, mainly due to myocardial infarction makes prognostication of acute coronary syndrome a principal goal of clinical practice. Biochemical markers (creatinine phosphokinase-MB and troponins) are extensively used for diagnostics and prediction of acute coronary heart syndrome (ACS). However, drawbacks of necrosis markers necessitate the search for new ones identifiable at early stages of atherosclerotic plaque instability. Lately atherosclerosis has been considered as an immuno-inflammatory reaction involving cytokines, chemokines, C-reactive protein, natriuretic peptide, and tumor necrosis factor-α. Their prognostic value has been demonstrated in many clinical studies, but these data are contradictory and need to be confirmed.*

*Key words:* acute coronary syndrome; prediction; interleukins; natriuretic peptide; C-reactive protein.

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире увеличивается, а общее число прогнозируемых смертей от этого класса болезней к 2020 г. достигнет 20 млн [1]. В Российской Федерации на протяжении многих лет ССЗ остаются ведущей причиной смерти населения, составляя в структуре смертности 56,8% [2]. В наиболее трудоспособном возрасте (от 25 до 64 лет) от ишемической болезни сердца (ИБС) в 2009 г. в РФ умерли 106,9 тыс. мужчин и 32,1 тыс. женщин [3]. Из всех смертей от любых причин 28% в РФ приходится на ИБС, прежде всего на острый коронарный синдром (ОКС), включающий в себя инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента *ST* (ИМП<sub>ST</sub>), ИМ без подъема сегмента *ST* (ИМБП<sub>ST</sub>), нестабильную стенокардию (НС) [1]. В РФ заболеваемость ИМ в последние годы составляет 142—147 на 100 тыс. взрослого населения в год [4], что существенно выше данных национальных регистров 30 европейских стран [5]. Пациенты, перенесшие ОКС, в том числе ИМ, в течение первого года имеют высокий риск развития повторных ИМ, нарушений ритма, сердечной недостаточности (СН), внезапной смерти; в связи с этим продолжается поиск методов прогнозирования у указанной категории пациентов [6].

В оценке прогноза при ОКС в последнее время широко используются биохимические маркеры. Ранее для подтверждения некроза миокарда в основном использовали креатинфосфокиназу и ее МВ-фракцию, которые могут давать ложноположительные результаты. В конце XX века для подтверждения некроза миокарда был предложен качественный экспресс-тест на определение тропонина (Тн) в крови [7]. В диагностике и определении степени риска сердечно-сосудистых событий (ССС) при ОКС появление тропонин (I/T)-тестов произвело буквально революцию. Еще в 2001 г. D. Morrow и соавт. [8] выявили связь повышения уровня Тн у пациентов с ОКС с риском повторных инфарктов миокарда и смерти независимо от уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы [8]. Основным недостатком определения уровня Тн является его диагностическое повышение через 4—6 ч от начала развития ИМ. В последние годы активно изучается и начал использоваться (в США) высокочувствительный *highly sensitive* (hs)-тест для определения тропонина Тн (hs-Тн). Чувствительность этого метода выше обычного в 1000—10 000 раз, что позволяет диагностировать ИМ в более ранние сроки [9]. Обнаружено, что он позволяет измерять концентрацию тропонина I (hs-ТнI) у здоровых лиц [10], может использоваться для диагностики у пациентов с предполагаемой ишемией миокарда [11] и имеет прогностическую ценность для оценки вероятности развития ССЗ в период наблюдения до 5 лет [12]. В исследовании G. Korosoglou и соавт. [13] у пациентов со стабильной стенокардией (СС) и с ремоделированными и некальцифицированными бляшками отмечены самые высокие показатели тропонина Т (hs-ТнТ), что коррелировало с высоким риском развития ОКС. Высокий показатель hs-ТнТ коррелировал со степенью стеноза аорты, гипертрофией миокарда, дисфункцией левого желудочка, легочной гипертензией [14]. При возникновении повторных ССС при хронической СН выявлена высокая прогностическая ценность hs-ТнТ, при этом сниженная фракция выброса левого желудочка и уровень натрийуретического белка (NT-proBNP) оказались менее прогностически достоверными, чем hs-ТнТ [15]. Главным преимуществом hs-ТнТ является более ранняя (в течение 3 ч) диагностика ИМ [16]. В то же время постоянно повышенный уровень hs-Тн может быть обусловлен неишемическими факторами. В работе L. Rosenbaum и J. Janussi [17] у больных с терминальной стадией почечных заболеваний уровень hs-Тн оставался повышенным в течение 6 мес [17]. В связи с этим даже при использовании hs-Тн необхо-

димо его серийное определение, а для подтверждения или исключения острого ИМ значимо его повышение на 46% или снижение на 32% соответственно [18]. Недавно предложено новое определение ИМ, в котором одним из важнейших диагностических критериев является измерение hs-Tn (I/T) [19].

Продолжается поиск новых биохимических маркеров, которые были бы пригодны для выявления нестабильности атеросклеротической бляшки (АсБ) до появления некроза миокарда и имели высокую прогностическую ценность. В последние годы произошла переоценка ключевых положений патогенеза атеросклероза (АС) и ИБС с позиций развития иммунного воспаления в сосудистой стенке [20]. Пусковым механизмом тромбообразования на поверхности АсБ, приводящего к окклюзии артерии и развитию ОКС, является нарушение целостности эндотелия на участке деструкции покрышки нестабильной или «уязвимой» АсБ [21] с последующей тромботической окклюзией.

В настоящее время в развитии атеротромбоза изучается роль таких показателей, как С-реактивный белок (СРБ), NT-proBNP, цитокины (ЦТ). Одним из наиболее изученных маркеров воспаления является СРБ. Для выявления слабовыраженного воспаления, в том числе в АсБ, был разработан тест для определения СРБ с чувствительностью 0,5—10 мг/л (СРБ). Его рекомендуется использовать при скрининговом обследовании пациентов с риском развития ССЗ. Повышение уровня СРБ у здоровых людей связано с повышенным риском развития ОКС: показатель СРБ менее 1 мг/л свидетельствует о низком, 1—3 мг/л — о среднем и более 3 мг/л — о высоком риске [22]. Выявлен высокий уровень СРБ у больных с ОКС [23—25]: при ИМ в 100% случаев, а при НС в 83% [26]. В работе Е.Г. Пономаря и соавт. [27] показана связь уровня СРБ с прогнозом у больных ИБС: повторные ССС происходили раньше у больных СС и с повышенным уровнем СРБ, чем у больных с более низкими уровнями этого маркера. По данным метаанализа hs-СРБ является предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС [28]. В то же время в работах Н.П. Копицы и Е.И. Литвина [29], Е.Г. Пономаря и соавт. [27] не были получены данные о его прогностической значимости у больных с ОКС. Имеются сведения о том, что СРБ является показателем быстрого развития гастроэнтерологического поражения сосудов [30].

Наряду с маркерами системного воспаления для прогнозирования течения ИБС использовали NT-proBNP. Выявлена положительная корреляционная связь между высоким уровнем NT-proBNP и тяжестью атеросклеротических изменений в артериях сердца [31]. У больных с ОКС концентрация NT-proBNP исходно выше, чем у больных СС [32]. При ИМ уровень NT-proBNP быстро повышается в течение первых 20—30 ч от начала развития симптомов болезни. У больных с ИМП<sub>ST</sub> иногда отмечается двухфазная кривая повышения концентрации этого маркера в крови [33, 34]. При ИМП<sub>ST</sub> после достижения пика уровень маркера медленно снижается [34]. При ОКСП<sub>ST</sub> динамика уровня NT-proBNP в большей степени отражает симптомы СН. В работе J. Seino и соавт. [35] уровень маркера составлял 122 и 622 пг/мл у больных с СН I и II класса по NYHA соответственно. В связи с высокой чувствительностью NT-proBNP при клинически выраженной СН подтверждение или исключение ИМ с помощью этого маркера затруднительно [36]. Высокая прогностическая ценность NT-proBNP у больных с ОКС подтверждается во многих работах [37, 38]. В исследовании FAST (Fast Assessment in Thoracic Pain, 2002) впервые было установлено, что повышение уровня NT-proBNP является независимым предиктором низкой выживаемости больных с ОКС как в ближайшем, так и в отдаленном периоде [37]. В случае снижения

концентрации NT-proBNP у больных с его исходно высоким уровнем прогноз заболевания благоприятный и, наоборот, неблагоприятный, если его уровень нарастает [38]. Даже у пациентов с ОКС без повышения уровня Tn выраженность повышения концентрации NT-proBNP позволяет выявить больных с высокой степенью риска возникновения ССС [39]. В более крупном (2004) (6800 пациентов) исследовании GUSTO-IV была выявлена большая прогностическая ценность определения NT-proBNP по сравнению с тропониновым тестом [40]. В исследовании J. De Lemos и соавт. [41] высокие концентрации NT-proBNP позволяли прогнозировать развитие неблагоприятных исходов в течение одного года наблюдения независимо от ФВ ЛЖ и тяжести СН. До настоящего времени общепризнанный уровень маркера для определения риска у больных с ОКС не установлен. В то же время больных ИМБПСТ с концентрацией NT-proBNP более 1000 пг/мл включали в группу высокого риска [42, 43]. В исследовании M. Weber и соавт. [39] группе повышенного риска соответствовала концентрация маркера более 474 пг/мл. В работе С. Neeschen и соавт. [34] показано, что повышение уровня NT-proBNP более 250 нг/мл в динамике у больных с ОКСБПСТ является предиктором высокой смертности в течение 6 мес. В исследовании R. Schnabel и соавт. [44] показана связь повышения уровня NT-proBNP с состояниями, сопровождающимися эндотелиальной дисфункцией, и его прогностическая ценность у больных СС. В то же время из-за отсутствия четкой связи между концентрацией NT-proBNP и дестабилизацией АсБ корреляционная связь между его уровнем и риском развития повторного ИМ низкая, поэтому актуальным является изучение маркеров воспаления.

Мощным стимулом асептического воспаления фиброзной капсулы при развитии нестабильности АсБ считают ЦТ [45]. Показано, что на поверхности удаленных из коронарных сосудов человека нестабильных АсБ в отличие от стабильных были обнаружены признаки активной реакции хемокинов и ЦТ [46]. ЦТ — низкомолекулярные белковые клеточные медиаторы, участвующие в процессах межклеточной коммуникации. К ним относятся интерфероны, интерлейкины (ИЛ), хемокины, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и др. В настоящее время сформировалось представление о наличии про- и противовоспалительных путей развития АС, контролируемых, в частности, ЦТ. Известно более 100 ЦТ, но, по данным литературы, в патогенезе ССЗ наибольшее значение имеют ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, при этом только ИЛ-4 и ИЛ-10 оказывают противовоспалительное действие [47].

Основными провоспалительными ЦТ, участвующими в атерогенезе, являются ФНО $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8. В норме ФНО $\alpha$  играет важную физиологическую роль в процессах иммунорегуляции, однако он способен оказывать патологическое действие, особенно в развитии и прогрессировании воспаления, не только в месте образования (локально), но и системно [48], участвуя у больных с ОКС в формировании осложненных АсБ [49]. Некоторые исследователи считают ФНО $\alpha$  ключевым медиатором формирования и прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов и дестабилизации ИБС. Установлено достоверное повышение уровня ФНО $\alpha$  и ИЛ-4 у больных с ИМ по сравнению с показателями у больных НС [47]. В работах В.В. Рябова и соавт. [50] и Е.Г. Пономаря и соавт. [27] выявлено повышение уровня ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в первые сутки ИМ, однако доказательства того, что ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  являются значимыми воспалительными биомаркерами ОКС как при ИМ, так и при НС, не получили подтверждения в работах Ю.И. Рагино и соавт. [24]. Показано, что увеличение содержания провоспалительных ИЛ в крови больных ИБС

не является случайным [20]. Г.Е. Кубенский и соавт. [51] выявили повышение уровня ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  у больных, перенесших операцию чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики. В связи с этим можно предположить, что иммунные сдвиги могут служить ранним маркером проявления дисфункции эндотелия [51]. Ю.И. Рагино и соавт. [45] методом иммуноферментного анализа образцов АсБ (полученных в ходе эндартерэктомии из коронарной артерии) выявили, что уровень ИЛ-6, ИЛ-8, hs-СРБ в образцах нестабильных АсБ был выше, чем в образцах неизмененной интимы, липидных пятен и стабильных АсБ. Сосудистая стенка аорты и периферических артерий у больных ИБС содержит матричную РНК изучаемых ЦТ: в аорте преимущественно ИЛ-2, в лучевой артерии ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. Это отражает фазность заболевания: ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 — это «ранние» ЦТ, они выявляются в сосудах, не имеющих признаков структурного повреждения [52]. По данным ряда исследований, уровень ИЛ-6 у больных с ОКС был достоверно выше, чем у здоровых лиц [53] и больных СС [32, 54], имел положительную корреляцию с уровнем ФНО $\alpha$  и hs-СРБ. В работе Р.Г. Оганова и соавт. [25] показатели ИЛ-6 у больных с ОКС также были выше, чем у здоровых лиц. Чрезвычайно высокий уровень ИЛ-6 обнаружен авторами при ИМ. У больных СС уровень ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 был повышен по сравнению с показателями у лиц, не имеющих клинической картины ИБС [55]. Результаты, полученные Э.Р. Смакаевой и соавт. [56], свидетельствуют о значимом повышении уровня ИЛ-6 при ИМБПСТ. Показана зависимость между изменением концентрации ИЛ и временем от начала инфаркта: выявлен повышенный уровень ИЛ-8 с 1-х до 14-х суток, ИЛ-6 — только в 1-е сутки ИМ [24, 57]. Н.А. Зорин и соавт. [58] выявили, что при мелкоочаговом ИМ уровень ИЛ-8 достоверно повышался только на 14-е сутки, а при крупноочаговом ИМ — уже в 1-е сутки. В то же время в работе О.П. Шевченко и соавт. [23] уровень ИЛ-6 у больных с ИМ, НС и здоровых лиц достоверно не различался. Установлено повышение уровня провоспалительных ЦТ (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ ) у практически здоровых лиц с начальными атеросклеротическими изменениями сосудов на фоне малого количества противовоспалительного ЦТ (ИЛ-4) [59]. Уровни ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  были существенно выше у больных с гемодинамически значимым стенозом (более 75%) двух—трех артерий, а значения ИЛ-2 имели обратную зависимость [52]. Повышение уровня ИЛ-6 в крови ассоциировано с повышенным риском развития коронарного и периферического АС, развития ИМ и риска смерти пациентов с ССЗ [60], а уровень ИЛ-8 намного выше при развитии желудочковой тахикардии как осложнения в постинфарктном периоде [61].

Среди противовоспалительных ЦТ, участвующих в процессе развития АС сосудов, следует выделить ИЛ-10 и ИЛ-4. ИЛ-10 обнаруживается в зрелых АсБ, но есть предположение о его активной роли в подавлении воспаления в сосудистой стенке [62]. Это обусловлено угнетением транскрипции провоспалительного ядерного фактора  $\kappa$ B. В механизмах активации АсБ большое значение имеют факторы регуляции продукции про- и противовоспалительных ЦТ. Выявлено ингибирующее действие ИЛ-10 в случае его добавления в смесь ЦТ через сутки после провоспалительных ЦТ [63]. В то же время дисбаланс в концентрации ЦТ отчетливо прослеживается при НС и ИМ. Уровень ИЛ-10 у больных с ОКС был выше, чем у пациентов с СС [64], а у больных с ИМ — достоверно выше, чем у пациентов с НС и здоровых лиц. При этом уровень ИЛ-10 у больных НС и здоровых лиц достоверно не различался [65]. В исследовании Т.В. Бондаря и Т.В. Цогоевой [47] показана значимая роль уровня ИЛ-4, значение которого у больных с ОКС было на 168% выше, чем у здоровых лиц [47], однако в

работе Н.Б. Кухтиной и соавт. [46] во всех исследованных образцах интимы артерий как с осложненными атеросклеротическими поражениями, так и в неизменной интима артерий, не обнаружено матричной РНК противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10. В то же время имеется предположение о том, что в русле сосуда ИЛ-4 проявляет провоспалительную активность [66]. В работах Н.П. Копицы и Е.И. Литвина [29], Р.М. Шахновича и соавт. [54] выявлено достоверное повышение уровня ИЛ-10 у больных с ИМПСТ по сравнению с показателями у больных с ИМБПСТ. В то же время у больных с трансмуральным ИМ (даже с осложненным течением) [51] и НС [67] на фоне повышенного уровня ИЛ-6 уровень ИЛ-10 был в пределах нормы [51] или ниже, чем у больных СС [67]. При СС IV функционального класса выявлен дефицит ИЛ-4 и ИЛ-10 на фоне гиперэкспрессии ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , тогда как при СС II функционального класса выявлялись высокие показатели ИЛ-4 и ИЛ-10 при нормальных значениях показателей провоспалительных ЦТ [68]. При этом низкие показатели противовоспалительных ЦТ обнаружены у больных с тяжелым течением НС (II—III функциональный класс), а самые минимальные значения — у больных с ИМ [25, 69]. Увеличение активности провоспалительных и недостаточное увеличение активности противовоспалительных ЦТ свидетельствует о тяжести повреждения миокарда у больных с ОКС. Для проверки этой гипотезы Р.М. Шахнович [70] сравнил соотношение hs-СРБ/ИЛ-10 • 100%, на-

званное общим воспалительным ответом (ОВО), у больных с ИМПСТ и ИМБПСТ. ОВО у больных ИМБПСТ во всех точках до 30-го дня был достоверно выше, чем у больных ИМПСТ. Установлено что ОВО достоверно влиял на 6-летний прогноз у больных с ИМ [70]. Выявлено, что у пациентов с ОКС с повышенным уровнем ИЛ-10 риск смерти или повторного ИМ был меньше [71]. В работе Г.М. Салаховой [69] осложненное течение НС и неблагоприятный исход заболевания ассоциировались с гиперэкспрессией провоспалительных ЦТ и hs-СРБ, сопряженной с низкой активностью ИЛ-4 и ИЛ-10. У пациентов без повторных ССС уменьшение содержания ИЛ-10 к 7-му дню ОКС происходит в меньшей степени, чем у пациентов с последующими ССС [29]. Это может подтверждать противовоспалительные свойства ИЛ-10, а нарастание его уровня к 7-му дню заболевания можно расценивать как положительный прогностический признак, однако А. Siegbahn и соавт. [72] в своем крупном (3179 пациентов с ОКС и 393 здоровых лиц) проспективном исследовании получили данные о повышении уровня ИЛ-10 у больных с ОКС по сравнению с показателями у здоровых лиц. Пациенты с высокой концентрацией ИЛ-10 характеризовались достоверно более высоким риском наступления смерти [72].

Таким образом, остается открытым вопрос о роли про- и противовоспалительных ЦТ в прогнозировании ОКС, что диктует необходимость их изучения при ОКС.

#### Сведения об авторах:

##### Городская клиническая больница № 38, Нижний Новгород

Шаленкова Мария Алексеевна — д-р мед. наук, доцент, консультант; e-mail: mshalenkova@yandex.ru

Михайлова Зинаида Дмитриевна — канд. мед. наук, доцент, консультант.

Мухаметова Эльвира Тахировна — аспирант.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. Available at: [nrrma.ru/Reform/zdr\\_conception\\_2020.shtml](http://nrrma.ru/Reform/zdr_conception_2020.shtml)
2. Демографический ежегодник России. Официальное издание 2010. М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат); 2010.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 6: 5—11.
4. Ступаков И.Н. Смертность от ишемической болезни сердца в Российской Федерации. Здравоохранение (Москва). 2008; 7: 21—34.
5. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. Eur. Heart J. 2010; 31: 943—57.
6. Оганов Р.Г., ред. Национальные клинические рекомендации. 4-е изд. М.: Издательство «Силиция-Полиграф»; 2011.
7. Katus H.A., Remppis A., Neumann F.J. et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. Circulation. 1991; 83: 902—12.
8. Morrow D.A., Cannon C.P., Rifai N. et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. J.A.M.A. 2001; 286: 2405—12.
9. Twerenbold R., Jaffe A., Reichlin T. et al. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? Eur. Heart J. 2012; 33: 579—86.
10. Koerbin G., Tate J.R., Hickman P.E. Analytical characteristics of the Roche highly sensitive troponin T assay and its application to a cardio-healthy population. Ann. Clin. Biochem. 2010; 47: 524—8.
11. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. Eur. Heart J. 2009; 30 (2): 162—9.
12. Leistner D.M., Klotsche J., Pieper L. et al. Circulating troponin as measured by a sensitive assay for cardiovascular risk assessment in primary prevention. Clin. Chem. 2012; 58: 200—8.
13. Korosoglou G., Lehrke S., Mueller D. et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. Heart. 2011; 97 (10): 823—31.
14. Eggers K.M., Nygren M., Venge P. et al. High-sensitive troponin T and I are related to invasive hemodynamic data and mortality in patients with left-ventricular dysfunction and precapillary pulmonary hypertension. Clin. Chim. Acta. 2011; 412: 1582—8.
15. Kawahara C., Tsutamoto T., Nishiyama K. et al. Prognostic role of high-sensitivity cardiac troponin T in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy. Circ. J. 2011; 75 (3): 656—61.
16. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S. et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 858—67.
17. Rosenbaum L.S., Januzzi J.L. Moving troponin testing into the 21st century: will greater sensitivity be met with greater sensibility? Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2008; 8 (2): 118—26.
18. Apple F.S., Smith S.W., Pearce L.A. et al. Use of the bio Mérieux VIDAS troponin I ultra assay for the diagnosis of myocardial infarction and detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. Clin. Chim. Acta. 2008; 390 (1—2): 72—5.
19. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. ESC/ACCF/AHA/WHF Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation. 2012; 126: 2020—35.
20. Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z. et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. Circ. J. 2010; 74: 213—20.
21. Sadeghi M.M., Glover D.K., Lanza G.M. et al. Imaging atherosclerosis and vulnerable plaque. J. Nucl. Med. 2010; 51 (Suppl.): 51S—65.
22. Myers G.L., Rifai N.F. et al. CDC/AHA Workshop on markers of

- inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation*. 2004; 110: e543—4.
23. Шевченко О.П., Слесарева Ю.С., Шевченко А.О. PAPP-A и другие маркеры воспаления в диагностике острого коронарного синдрома. *Профилактическая медицина*. 2009; 6: 57.
  24. Рагино Ю.И., Куинов А.Д., Полонская Я.В. и др. Динамика изменений воспалительно-окислительных биомаркеров в крови при остром коронарном синдроме. *Кардиология*. 2012; 2: 18—22.
  25. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. и др. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 5: 15—9.
  26. Турна А.А., Тогузов Р.Т., Паршукова В.Н. С-реактивный белок и липидный обмен при остром коронарном синдроме. *Клиническая геронтология*. 2010; 1—2: 59—63.
  27. Пономарь Е.Г., Сыркин А.Л., Гусев Д.Е. и др. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2011; 6: 10—5.
  28. Liping H., Xinyi T., Wenhua L. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart*. 2010; 96: 339—46.
  29. Колица Н.П., Литвин Е.И. Интерлейкин-10 и С-реактивный протеин как прогностические маркеры повторных сосудистых событий после перенесенного острого коронарного синдрома. Available at: <http://med.univer.kharkov.ua/science/vestnik/19/7.pdf>.
  30. Ребров А.Л., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. *Терапевтический архив*. 2004; 1: 78—82.
  31. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Шафранская К.С. и др. Возможность использования N-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пропептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 3 (95): 12—8.
  32. Зыков К.А., Нуралиев Э.Ю., Казначеева Е.И. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. Сообщение II. Биохимические, иммунологические и клинические аспекты. *Кардиологический вестник*. 2011; 1: 23—32.
  33. Шрейдер Е.В., Шахнович Р.М., Казначеева Е.И. и др. Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2008; 8: 20—7.
  34. Heesch C., Hamm C., Mitrivic V. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 110: 3206—12.
  35. Seino Y., Ogawa A., Yamashita T. et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: A more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6: 295—300.
  36. Kwan G., Isakson S., Beede J. et al. Short-term serial sampling of natriuretic peptides in patients presenting with chest pain. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1186—92.
  37. Jernberg T., Stridsberg M., Venge P. et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 7: 40 (3): 437—45.
  38. Morrow D., de Lemos J., Blazing M. et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *J.A.M.A.* 2005; 294: 2866—71.
  39. Weber M., Bazzino O., Navarro Estrada J.L. et al. N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (12): 1188—95.
  40. Jernberg T., James S., Lindahl B. et al. NT-proBNP in unstable coronary artery disease-experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials. *Eur. J. Heart. Fail.* 2004; 6 (3): 319—25.
  41. De Lemos J.A., Peacock W.F., McCullough P.A. Natriuretic peptides in the prognosis and management of acute coronary syndromes. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2010; 11 (2): 24—34.
  42. Lindahl B., Lindback J., Jernberg T. et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularization during IN Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (4): 533—41.
  43. James S., Lindback J., Tilly J. et al. Troponin T and N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes. A GUSTO-IV substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (6): 1146—54.
  44. Schnabel R., Rupprecht H.J., Lackner K.J. et al. Analysis of N-terminal- pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the Atherogene study. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (3): 241—9.
  45. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В. и др. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011; 1: 23—7.
  46. Кухтина Н.Б., Арефьева Т.И., Арефьева А.М. и др. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и внутренней оболочке артерий у больных ИБС. *Терапевтический архив*. 2008; 4: 63—9.
  47. Бондарь Т.П., Цогоева Т.В. Исследование этапов воспаления у больных с острым коронарным синдромом с помощью определения цитокинов. *Новости: Вектор-Бест*; 2005; 4: 38.
  48. Кевра М.К. Фактор некроза опухоли: регуляция продукции в организме. *Медицинские новости*. 1995; 6: 12—25.
  49. Nian M., Lee P., Khaper N. et al. Inflammatory cytokines and post-myocardial infarction remodeling. *Circ. Res.* 2004; 94: 1543—53.
  50. Рябов В.В., Сулова Т.Е., Марков В.А. Динамика содержания некоторых провоспалительных цитокинов у больных острым инфарктом миокарда. *Медицинская иммунология. Иммунология в сердечно-сосудистой патологии*. 2005; 2—3: 320—1.
  51. Кубенский Г.Е., Ардашев В.Н., Чернов С.А. Параметры клеточного иммунитета у больных острым коронарным синдромом. *Клиническая медицина*. 2006; 2: 32—5.
  52. Столов С.В., Зарайский М.И. Иммунологические аспекты коронарного атеросклероза. *Клиническая физиология кровообращения*. 2006; 3: 9—15.
  53. Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B. et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patient with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006; 125: 906—13.
  54. Шрейдер Е.В., Шахнович Р.М., Казначеева Е.И. и др. Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения пациентов с ОКС. *Кардиологический вестник*. 2008; 2: 7—14.
  55. Столов С.В., Мазуров В.И., Зарайский М.И. и др. Роль провоспалительных цитокинов в развитии коронарного атеросклероза. *Медицинский академический журнал*. 2004; 1: 42—8.
  56. Смакаева Э.Р., Хасанова А.Р., Галлямова В.Р. и др. Маркеры воспаления при остром коронарном синдроме. *Профилактическая медицина*. 2009; 6: 44—5.
  57. Зорина В.Н., Белоконова К.П., Бичан Н.А. Реактанты острой фазы воспаления и провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 1: 28—30.
  58. Зорин Н.А., Подхомутников В.М., Янкин М.Ю. и др. Реактанты острой фазы воспаления и интерлейкин-8 при инфаркте миокарда. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009; 4: 36—7.
  59. Шаврин А.П. Цитокиновый профиль при атеросклерозе сосудов. *Медицинская иммунология. Иммунология в сердечно-сосудистой патологии*. 2006; 2—3: 411.
  60. Бернс С.А., Барбараш О.Л., Шмидт Е.А. Прогностические факторы неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных острым коронарным синдромом. *Международный журнал интервенционной кардиологии*. 2008; 14: 19.
  61. Elmas E., Lang S., Dempfle C.E. et al. High plasma levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and interleukin-8 (IL-8) characterize patients prone to ventricular fibrillation complicating myocardial infarction. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007; 45 (10): 1360—5.
  62. Malarstig A., Eriksson P., Hamsten A. et al. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008; 94: 724—9.
  63. Старикова Э.А., Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Фрейдлин И.С., Полосухина Е.Р., Барышников А.Ю. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. *Медицинская иммунология*. 2003; 1—2: 39—48.
  64. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П. и др. Динамика

- воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Сообщение 1. Биохимические и иммунологические аспекты. [http://old.consilium-medicum.com/media/cardio/07\\_02/48.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/cardio/07_02/48.shtml)
65. **Tziakas D., Chalikias G., Hatzinikolaou H.** et al. Anti-inflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines. *Int. J. Cardiol.* 2003; 92: 169—75.
  66. **Opal S.M., DePalo V.A.** Antiinflammatory cytokines. *Chest.* 2000; 117 (4): 1162—72.
  67. **Smith D.A., Irving S.D., Sheldon J.** et al. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation.* 2001; 104 (7): 746—9.
  68. **Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Салахова Г.М.** Про- и противовоспалительные цитокины и функция эндотелия при стабильной стенокардии. Материалы 10-го Юбилейного научно-образовательного форума «Кардиология 2008». М.; 2008: 35.
  69. **Салахова Г.М.** Клинико-диагностическое значение маркеров воспаления при ишемической болезни сердца: Дисс. Челябинск; 2009.
  70. **Шахнович Р.М.** Маркеры воспаления, NT-proBNP и инфекционный фактор у больных с острым коронарным синдромом и значение их определения для прогноза исходов заболевания: Дисс. М.; 2010.
  71. **Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W.** et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003; 107: 2109—14.
  72. **Siegbahn A., M@alarstig A., Eriksson P.** et al. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart.* 2008; 94: 724—9.
- REFERENCES
1. The health system development conception in Russian Federation up to 2020. Available at: [nрма.ru/Reform/zdr\\_conception\\_2020.shtml](http://nрма.ru/Reform/zdr_conception_2020.shtml) (in Russian).
  2. The Demographic Yearbook of Russia. 2010: Statistical Handbook. Rosstat. 2010 (in Russian).
  3. **Shal'nova S.A., Deev A.D.** Mortality tendency in Russia in the early 20th century (according to official statistics). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2011; 6: 5—11 (in Russian).
  4. **Stupakov I.N.** Mortality from coronary artery disease in Russian Federation. Health services (Moscow). 2008; 7: 21—34 (in Russian).
  5. **Widimsky P., Wijns W., Fajadet J.** et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 943—57.
  6. **Oganov R.G.,** ed. National clinical guideline. 4rd ed. Moscow: Silitseya-Poligraf; 2011 (in Russian).
  7. **Katus H.A., Remppis A., Neumann F.J.** et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1991; 83: 902—12.
  8. **Morrow D.A., Cannon C.P., Rifai N.** et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *J.A.M.A.* 2001; 286: 2405—12.
  9. **Twerenbold R., Jaffe A., Reichlin T.** et al. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur. Heart J.* 2012; 33: 579—86.
  10. **Koerbin G., Tate J.R., Hickman P.E.** Analytical characteristics of the Roche highly sensitive troponin T assay and its application to a cardio-healthy population. *Ann. Clin. Biochem.* 2010; 47: 524—8.
  11. **Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A.** et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (2): 162—9.
  12. **Leistner D.M., Klotsche J., Pieper L.** et al. Circulating troponin as measured by a sensitive assay for cardiovascular risk assessment in primary prevention. *Clin. Chem.* 2012; 58: 200—8.
  13. **Korosoglou G., Lehrke S., Mueller D.** et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart.* 2011; 97 (10): 823—31.
  14. **Eggers K.M., Nygren M., Venge P.** et al. High-sensitive troponin T and I are related to invasive hemodynamic data and mortality in patients with left-ventricular dysfunction and precapillary pulmonary hypertension. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412: 1582—8.
  15. **Kawahara C., Tsutamoto T., Nishiyama K.** et al. Prognostic role of high-sensitivity cardiac troponin T in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy. *Circ. J.* 2011; 75 (3): 656—61.
  16. **Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S.** et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 858—67.
  17. **Rosenbaum L.S., Januzzi J.L.** Moving troponin testing into the 21st century: will greater sensitivity be met with greater sensibility? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2008; 8 (2): 118—26.
  18. **Apple F.S., Smith S.W., Pearce L.A.** et al. Use of the bio Mérieux VIDAS troponin I ultra assay for the diagnosis of myocardial infarction and detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2008; 390 (1—2): 72—5.
  19. **Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S.** et al. ESC/ACCF/AHA/WHF Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2012; 126: 2020—35.
  20. **Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z.** et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ. J.* 2010; 74: 213—20.
  21. **Sadeghi M.M., Glover D.K., Lanza G.M.** et al. Imaging atherosclerosis and vulnerable plaque. *J. Nucl. Med.* 2010; 51 (Suppl.): 51S—65.
  22. **Myers G.L., Rifai N.F.** et al. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation.* 2004; 110: e543—4.
  23. **Shevchenko O.P., Slesareva Yu.S., Shevchenko A.O.** Levels of plasma protein A and other inflammatory markers in acute coronary syndrome: comparative analysis. *Rosciyskiy kardiologicheskij zhurnal* 2008; 6: 14-19 (in Russian).
  24. **Ragino Yu.I., Kuimov A.D., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Lojkina N.G., Balabushevich T.A.** et al. Dynamics of Changes of Blood Inflammatory-Oxidative Biomarkers in Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya.* 2012; 2: 18—22 (in Russian).
  25. **Oganov R.G., Zakirova N.E., Zakirova A.N., Salakhova G.M., Plotnikova M.R.** Immuno-inflammatory responses in acute coronary syndrome. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2007; 5: 15—9 (in Russian).
  26. **Turna A.A., Toguzov R.T., Parshukova V.N.** C-reactive protein and lipid metabolism in acute coronary syndrome. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2010; 1—2: 59—63 (in Russian).
  27. **Ponomar' E.G., Syrkin A.L., Gusev D.E., Andreev D.A.** Inflammation markers and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome and stable coronary heart disease. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2011; 6: 10—5 (in Russian).
  28. **Liping H., Xinyi T., Wenhua L.** Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart.* 2010; 96: 339—46.
  29. **Kopytsa N.P., Lytvyn O.I.** Interleukin-10 and c-reactive protein as prognostic markers of recurrent vascular events after acute coronary syndrome. Available at: <http://med.univer.kharkov.ua/science/vestnik/19/7.pdf> (accessed 2 June 2013) (in Russian).
  30. **Rebrov A.P., Voscoboi Y.V.** Role of inflammatory and infectious factors in the development of atherosclerosis. *Terapevticheskij arhiv.* 2004; 1: 78—82 (in Russian).
  31. **Barbarash O.L., Usoltseva E.N., Shafranskaya K.S., Zykov M.V., Gruzdeva O.V., Polikutina O.M.** et al. N-terminal brain natriuretic propeptide as a marker of multifocal atherosclerosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2012; 3 (95): 12—8 (in Russian).
  32. **Zykov K.A., Nuraliev E.Yu., Kaznacheeva E.I., Kuznecova T.V., Yarovaya E.B., Masenko V.P.** et al. on behalf of the study «Atherosclerosis and Inflammation» group. Time course of changes in an inflammatory process in patients with acute coronary syndrome and in those with stable angina pectoris. Communication 2. Biochemical, immunological and clinical aspects. *Kardiologicheskij vestnik.* 2011; 1: 23—32 (in Russian).
  33. **Shreider E.V., Shakhnovitch R.M., Kaznacheeva E.I., Bosykh E.G., Tkachev G.A., Ruda M.Ya.** Comparative dynamics of markers of inflammation and NT-proBNP in different variants of treatment of patients With ACS. *Kardiologiya.* 2008; 8: 20—7 (in Russian).
  34. **Heeschen C., Hamm C., Mitrivic V.** et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004; 110: 3206—12.

34. Heeschen C., Hamm C., Mitrivic V. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 110: 3206—12.
35. Seino Y., Ogawa A., Yamashita T. et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: A more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur. J. Heart Fail*. 2004; 6: 295—300.
36. Kwan G., Isakson S., Beede J. et al. Short-term serial sampling of natriuretic peptides in patients presenting with chest pain. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 49: 1186—92.
37. Jernberg T., Stridsberg M., Venge P. et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002; 7: 40 (3): 437—45.
38. Morrow D., de Lemos J., Blazing M. et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *J.A.M.A.* 2005; 294: 2866—71.
39. Weber M., Bazzino O., Navarro Estrada J.L. et al. N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 51 (12): 1188—95.
40. Jernberg T., James S., Lindahl B. et al. NT-proBNP in unstable coronary artery disease-experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials. *Eur. J. Heart. Fail*. 2004; 6 (3): 319—25.
41. De Lemos J.A., Peacock W.F., McCullough P.A. Natriuretic peptides in the prognosis and management of acute coronary syndromes. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2010; 11 (2): 24—34.
42. Lindahl B., Lindback J., Jernberg T. et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularization during IN Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005; 45 (4): 533—41.
43. James S., Lindback J., Tilly J. et al. Troponin T and N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes. A GUSTO-IV substudy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006; 48 (6): 1146—54.
44. Schnabel R., Rupprecht H.J., Lackner K.J. et al. Analysis of N-terminal- pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the Atherogene study. *Eur. Heart J*. 2005; 26 (3): 241—9.
45. Ragino Yu.I., Chernyavski A.M., Polonskaya Ya.V., Volkov A.M., Kashanova E.V. Contents of proinflammatory cytokines, chemoattractants and destructive metallopro-teinases in various types of unstable atherosclerotic plaques. *Ateroskleroz i displidemi*. 2011; 1: 23—7 (in Russian).
46. Kukhtina N.B., Arefyeva T.Y., Arefyeva A.M., Akchurin R.S., Krasnikova T.L. Expression of chemokines and cytokines in atherosclerotic plaques and internal membrane of the arteries in patients with coronary artery disease. *Terapevticheskij arhiv*. 2008; 4: 63—9 (in Russian).
47. Bondar' T.P., Tsogoeva T.V. Research of inflammatory stages by cytokines detection in patients with acute coronary syndrome. *Novosti: Vektor-Best*; 2005: 4: 38 (in Russian).
48. Kevra M.K. Regulation of tumor necrosis factor-alfa production in human organism. *Med. novosti*. 1995; 6: 12—25 (in Russian).
49. Nian M., Lee P., Khaper N. et al. Inflammatory cytokines and post-myocardial infarction remodeling. *Circ. Res*. 2004; 94: 1543—53.
50. Ryabov V.V., Suslova T.E., Markov V.A. Dynamics of the contents of some pro-inflammatory cytokines in patients with acute myocardial infarction. *Meditinskaya immunologiya. Immunologiya v serdechno-sosudistoy patologii*. 2005; 2—3: 320—1 (in Russian).
51. Kubensky G.Ye., Ardashev V.N., Chernov S.A., Skvortsov S.V., Shebankova V.N. The cell immunity parameters in patients with acute coronary syndrome. *Klinicheskaja medicina*. 2006; 2: 32—5 (in Russian).
52. Stolov S.V., Zarayskiy M.I. Immunological aspects of coronary atherosclerosis. *Klinicheskaja fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2006; 3: 9—15 (in Russian).
53. Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B. et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patient with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *Am. J. Clin. Pathol*. 2006; 125: 906—13.
54. Shreider E.V., Shakhnovich R.M., Kaznachejeva E.I., Bosykh E.G., Tkachev G.A., Ruda M.Ya. Prognostic value of inflammatory markers and NT-proBNP in different treatment options for patients with acute coronary syndrome. *Kardiologicheskiy vestnik*. 2008; 2: 7—14 (in Russian).
55. Stolov S.V., Mazurov V.I., Zarayskiy M.I., Linetskaya N.E., Raymuev K.V., Shneyder Yu.A. et al. Role pro-inflammatory cytokines in development of coronary atherosclerosis. *Meditinskij akademicheskij zhurnal*. 2004; 1: 42—8 (in Russian).
56. Smakaeva E.R., Khasanova A.R., Gallyamova V.R., Mingazetdinova L.N. Inflammatory markers in acute coronary syndrome. *Materials of 11th general russian scientific and educational forum «Cardiology 2009»*: 269—70 (in Russian).
57. Zorina V.N., Belokoneva K.P., Bitchan N.A., Zorina R.M., Yankin M.Yu., Zorin N.A. The reactants of acute phase of inflammatory and anti-inflammatory cytokines under various complications of cardiac infarction. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2012; 1: 28—30 (in Russian).
58. Zorin N.A., Podkhomutnicov V.M., Yankin M.Yu., Zorina V.N., Arkhipova S.V., Ryabicheva T.G. Acute inflammation phase reactants and interleukin-8 in myocardial infarction. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2009; 4: 36—7 (in Russian).
59. Shavrin A.P. Cytokine profile at atherosclerosis of vessels. *Meditinskaya immunologiya. Immunologiya v serdechno-sosudistoy patologii*. 2006; 2—3: 411 (in Russian).
60. Berns S.A., Barbarash O.L., Shmidt E.A., Selezneva E.G., Klimenkova A.V., Barbarash L.S. Prognostic factors of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventsiionnoy Kardiologii*. 2008; 14: 19 (in Russian).
61. Elmas E., Lang S., Dempfle C.E. et al. High plasma levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and interleukin-8 (IL-8) characterize patients prone to ventricular fibrillation complicating myocardial infarction. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2007; 45 (10): 1360—5.
62. Malarstig A., Eriksson P., Hamsten A. et al. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008; 94: 724—9.
63. Starikova E.A., Amchislavskiy E.I., Sokolov D.I., Freydlin I.S., Polosukhina E.R., Baryshnikov A.Yu. Deviations of endothelial cells surface phenotype under the influence of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Meditinskaya immunologiya*. 2003; 1—2: 39—48.
64. Kukharchuk V.V., Zykov K.A., Masenko V.P., Nuraliyev E.Yu., Shakhnovich R.M., Yarovaya E.B. Time course of changes in an inflammatory process in patients with acute coronary syndrome and in those with stable angina pectoris. *Communication 1. Biochemical and immunological aspects. Kardiologicheskiy vestnik*. 2007; 2: 48—55 (in Russian).
65. Tziakas D., Chalikias G., Hatzinikolaou H. et al. Anti-inflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines. *Int. J. Cardiol*. 2003; 92: 169—75.
66. Opal S.M., DePalo V.A. Antiinflammatory cytokines. *Chest*. 2000; 117 (4): 1162—72.
67. Smith D.A., Irving S.D., Sheldon J., Cole D., Kaski J.C. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation*. 2001; 104 (7): 746—9.
68. Zakirova A.N., Zakirova N.E., Salakhova G.M. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines and endothelial function instable angina. *Materials of the 10th Anniversary scientific and educational forum «Cardiology 2008»*. M.; 2008: 35.
69. Salakhova G.M. Clinicodiagnostic significance of inflammatory markers in coronary artery disease. *Cand. of Medical sci. diss. Chelyabinsk*; 2009 (in Russian).
70. Shakhnovich R.M. Inflammatory markers, NT-proBNP and infectious factor in patients with acute coronary syndrome and significance of their detection for the prognosis of disease outcomes. *Dr. of Medical sci. diss. Moscow*; 2010 (in Russian).
71. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W., Fichtlscherer S., Boersma E., Simoons M.L. et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 107: 2109—14.
72. Siegbahn A., Malarstig A., Eriksson P. et al. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008; 94: 724—9.

Получила 18.01.13