

Факторы воспаления, влияющие на прогноз у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам

Ю.А. Беленькова*, В.В. Кашталап, В.Н. Каретникова,
М.В. Зыков, О.Л. Барбараш

ФГУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, Кемерово, Россия

Известно, что имплантация коронарных стентов приводит к локальному и системному воспалительному синдрому и рестеноз является одним из проявлений воспалительной реакции.

Мы обследовали 225 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), подвергшихся успешному первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), которым на 10–14-й день заболевания определили концентрацию в крови маркеров субклинического воспаления. Через год у 180 (80,0%) больных оценен прогноз. Пошаговый логистический регрессионный анализ показал, что отношение шансов развития неблагоприятного годового прогноза было значимым для пациентов с высоким классом острой сердечной недостаточности при поступлении по Killip (II–IV) и высокой концентрацией в крови ИЛ-12 (более 110,01 пг/мл). Авторы пришли к выводу, что маркеры воспаления являются факторами, определяющими высокий риск развития повторных коронарных катастроф у пациентов с инфарктом миокарда, подвергшихся в остром периоде заболевания ЧКВ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, неспецифическое субклиническое воспаление.

Список сокращений

- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ – интерлейкин
- ИМ – инфаркт миокарда
- КА – коронарная артерия
- НП – неоптерин
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ТЛТ – тромболитическая терапия
- СРБ – С-реактивный белок
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
- TNF- α – фактор некроза опухоли- α
- sEsel – sE-селектин
- sPsel – sP-селектин
- sCD40L – лиганда провоспалительного фактора CD40
- ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Цель: выявление и оценка факторов, влияющих на неблагоприятный отдаленный прогноз у больных ИМпST, подвергшихся успешному ЧКВ.

Обоснование. Несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении ИБС при использовании эндоваскулярных вмешательств, на первый план выходит проблема рестенозов. Известно, что имплантация коронарных стентов приводит к локальному и системному воспалительному синдрому и рестеноз является одним из проявлений воспалительной реакции.

Материал и методы. В исследование включены 225 больных ИМпST, поступивших в стационар в течение одного календарного года и подвергшихся успешному первичному ЧКВ. На 10–14-й день заболевания определялась концентрация в крови маркеров субклинического воспаления. Через год у 180 (80,0%) больных проведена оценка прогнозирования. Для выявления независимых предикторов развития неблагоприятных исходов выбран прямой пошаговый алгоритм линейной логистической регрессии.

Результаты. Из факторов, показавших наличие связи с риском развития неблагоприятного прогноза по результатам однофакторного анализа (пол, ИМ в анамнезе,

* Адрес для переписки:

Беленькова Юлия Александровна
650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6
Тел. (+7913)436-78-95 (моб.)
E-mail: beyuli@mail.ru
Статья получена 1 марта 2012 г.
Принята в печать 26 марта 2012 г.

стенокардия, ХСН, высокий класс острой сердечной недостаточности по Killip, задняя локализация ИМ по данным электрокардиографии, высокая концентрация TNF- α , ИЛ-12, СРБ и неоптерина в крови на 10–14-е сутки от начала ИМ), по результатам пошагового логистического регрессионного анализа выявлено, что отношение шансов развития в течение года неблагоприятного результата было значимым для пациентов с высоким при поступлении классом острой сердечной недостаточности по Killip (II–IV) и высокой концентрацией в крови ИЛ-12 (более 110,01 пг/мл). Качество модели проверено с использованием С-статистики, которая составляет 0,81, 95% ДИ 0,71–0,91, $p < 0,001$.

Выводы. Маркеры воспаления являются факторами, определяющими высокий риск развития повторных коронарных катастроф у пациентов с ИМ, подвергшихся в остром периоде заболевания ЧКВ. Одним из механизмов, ответственных за это, является более высокая активность внутрисосудистого неспецифического воспаления.

В течение последних 10 лет отмечается тенденция предпочтения эндоваскулярных методов лечения коронарному шунтированию даже при тяжелых формах ишемической болезни сердца (ИБС) (1, 2). Однако, несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении ИБС при использовании эндоваскулярных вмешательств, на первый план выходит проблема рестенозов (3). Недавние исследования продемонстрировали, что имплантирование коронарных стентов приводит к локальному и системному воспалительному синдрому (4, 5) и рестеноз является одним из проявлений воспалительной реакции.

С позиции патофизиологии атеросклероз рассматривается как разновидность хронического воспаления в сосудистой стенке, на разных стадиях которого происходит активация клеток иммунной системы. Получено большое количество доказательств того, что воспаление в интиме сосудистой стенки является основным участником всех этапов атерогенеза – от момента зарождения атеросклеротической бляшки до ее разрушения (6, 7). При этом однозначного представления о том, какие маркеры и на какой стадии заболевания отражают процессы активности и стабилизации атеросклеротического процесса, до настоящего времени нет. Результаты ряда проспективных популяционных

исследований показали связь повышенного уровня раннего маркера острой фазы воспаления – С-реактивного белка (СРБ) крови с риском сердечно-сосудистых осложнений (8–11). Также показано, что фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкины (ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-18) являются маркерами активности воспалительного процесса и независимыми предикторами острого коронарного синдрома (ОКС), инфаркта миокарда (ИМ) и смерти пациентов с атеросклерозом коронарных артерий (КА) (12, 13).

Так как раскрытие стентов обычно производят в пораженных сегментах КА, которые характеризуются выраженным воспалением (14), стентирование способно стимулировать воспалительный процесс, который в свою очередь определяет риск последующего рестеноза.

Цель настоящего исследования – выявление и оценка факторов, влияющих на развитие неблагоприятного отдаленного прогноза у больных ИМ с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Материал и методы

Протокол исследования одобрен Локальным Комитетом по Этике. Перед проведением исследования все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: наличие ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), развившимся в пределах 24 ч до поступления в клинику, успешное ЧКВ симптом-зависимой артерии. Критерии исключения: инфаркт миокарда, осложнившийся ЧКВ или коронарное шунтирование, терминальная почечная недостаточность, документированная онкологическая патология, хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения, а также наличие других заболеваний, значимо сокращающих продолжительность жизни и способных самостоятельно изменять маркеры воспаления.

В течение госпитального периода лечение больных проводили с учетом рекомендаций ВНОК 2007 г. по диагностике и лечению больных острым ИМпST. По возможности всем пациентам в кратчайшие сроки определяли метод показанной им реперфузии миокарда: баллонная ангиопластика, стентирование симптом-зависимой КА или проведение интракоронарной тромболитической терапии (ТЛТ).

Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов

Признак	Значение
Мужчины, n (%)	169 (75,11)
Женщины, n (%)	56 (24,89)
Возраст, годы (95% ДИ)	57,52 (56,31–58,72)
Курение, n (%)	168 (54,67)
Артериальная гипертензия, n (%)	200 (88,89)
Сахарный диабет, n (%)	35 (15,56)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	37 (16,44)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	93 (41,33)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	12 (5,33)
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе, n (%)	10 (4,44)
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	49 (21,78)
Ожирение (ИМТ > 25), n (%)	154 (68,44)
Инфаркт миокарда передней локализации, n (%)	102 (45,33)
Инфаркт миокарда задней локализации, n (%)	123 (54,67)
Фракция выброса левого желудочка, % (95% ДИ)	51,0 (50,11–52,49)
Фракция выброса левого желудочка (<46%), n (%)	46 (20,44)
Класс острой сердечной недостаточности при поступлении по Killip (II–IV), n (%)	32 (14,22)
Средний балл тяжести инфаркта миокарда по шкале TIMI	2,0 (2,59–3,09)
Рецидив инфаркта миокарда в стационаре, n (%)	9 (4,0)
Реперфузия, n (%):	
– металлический стент	192 (85,33)
– стент с покрытием	8 (3,56)
Баллонная ангиопластика	11 (4,89)
Интракоронарная ТЛТ	14 (6,22)
Медикаментозное лечение в стационаре, n (%):	
– аспирин	214 (95,11)
– клопидогрель	207 (92,0)
– β-блокаторы	219 (97,33)
– иАПФ	196 (87,11)
– диуретики	58 (25,78)
– статины	45 (20,0)
– антагонисты Са	170 (75,56)

В исследование включены 225 больных (56 женщин и 169 мужчин) ИМпST, поступивших в стационар в течение одного календарного года и подвергшихся успешному первичному ЧКВ. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

На 10–14-й день заболевания определяли концентрацию в крови маркеров субклинического воспаления иммуноферментным методом: интерлейкин (ИЛ-12 (пг/мл), ИЛ-10 (пг/мл), ИЛ-8 (пг/мл), ИЛ-6 (пг/мл)), фактор некроза опухоли-α (TNF-α, пг/мл), фибриноген (г/л), С-реактивный белок (СРБ, мг/л), неоптерин (НП, нмоль/л), sE-селектин (sEsel, нг/мл), sP-селектин (sPsel, нг/мл) и лиганда провоспалительного фактора CD40 (sCD40L, нг/мл).

Средние значения анализируемых маркеров воспаления (табл. 2) у больных ИМпST были достоверно выше по сравнению с сопоставимыми по возрасту больными стабильной ИБС контрольной группы (16 паци-

ентов со стенокардией I–II функциональных классов, отсутствием в анамнезе ИМ).

Период наблюдения составил 1 год. По итогам годовичного наблюдения оценивалось наличие следующих тяжелых осложнений (end-points): повторные нефатальные ИМ, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), кардиальная смерть, повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и декомпенсации сердечной недостаточности.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS 19.0 (США). Значения представлены для относительных величин в виде процентного соотношения, для количественных – в виде средней арифметической и 95% доверительного интервала (ДИ). Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для выявления независимых предикторов развития неблаго-

Таблица 2. Сравнительные результаты анализов сыворотки крови у больных ИМпST и стабильной ИБС (средние значения с 95% ДИ)

Показатели	Больные ИМпST	Больные стабильной ИБС	p
TNF- α , пг/мл	10,21 (9,30–11,13)	2,42 (2,56–7,41)	0,0001
ИЛ-12, пг/мл	94,32 (82,72–105,92)	54,73 (47,54–61,92)	0,003
ИЛ-10, пг/мл	2,15 (1,83–2,47)	0,33 (0,26–0,40)	0,0001
ИЛ-8, пг/мл	4,48 (3,46–5,49)	2,14 (1,98–2,39)	0,0001
ИЛ-6, пг/мл	4,88 (3,15–6,61)	0,74 (0,27–1,22)	0,0001
СРБ, мг/л	13,45 (12,08–14,81)	2,73 (0,49–5,95)	0,0001
Неоптерин, нмоль/л	13,25 (9,47–30,62)	6,84 (4,40–9,94)	0,004
sE-селектин, нг/мл	72,30 (48,50–150,05)	29,70 (20,02–44,75)	0,01
sCD40L, нг/мл	6,11 (3,16–14,38)	3,69 (2,28–10,71)	0,03
Фибриноген, г/л	5,30 (2,90–7,02)	3,14 (2,70–4,25)	0,02

приятных исходов выбран прямой пошаговый алгоритм линейной логистической регрессии. В последующем рассчитывались χ^2 и значение площади под ROC-кривой (С-статистика), определяющие диагностическую ценность исследуемого метода. Диагностически значимым является значение этого показателя, превышающее 0,7. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне двусторонней статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Через год у 180 (80%) больных оценен прогноз, с 45 (20%) пациентами не удалось установить контакт. У 71 (31,56%) пациента выявлены следующие тяжелые осложнения (end-points): 22 (9,77%) пациента со смертельным исходом, 21 (9,33%) больной госпитализирован по поводу повторного ИМ, 21 (9,33%) – по поводу нестабильной стенокардии, 2 (0,88%) – по поводу ОНМК, 5 (2,22%) – по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Для выявления факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятного прогноза, был проведен одномерный анализ (табл. 3). Выявлено, что пациенты женского пола, а также имеющие постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), анамнез стенокардии, ХСН, мультифокальный атеросклероз, рецидив ИМ в период госпитализации, заднюю локализацию ИМ, острую сердечную недостаточность II–IV класса по Killip, большую концентрацию в крови таких маркеров воспаления, как TNF- α , ИЛ-12, СРБ и НП, имели больше шансов для неблагоприятного прогноза.

Чтобы оценить факторы, независимо влияющие на неблагоприятный прогноз, был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ, в который включили факторы, показавшие наличие связи с рис-

ком неблагоприятного прогноза по результатам однофакторного анализа. К таковым относились: пол, анамнез ИМ, стенокардия, ХСН, высокий класс острой сердечной недостаточности по Killip, задняя локализация ИМ по данным электрокардиографии, высокая концентрация маркеров воспаления в крови на 10–14-е сутки от начала ИМ (TNF- α , ИЛ-12, СРБ и НП). Прогностически неблагоприятный уровень маркеров воспаления определен при наилучшем соотношении чувствительности и специфичности.

Отношение шанса неблагоприятного прогноза было значимым для пациентов с высоким классом острой сердечной недостаточности при поступлении по Killip и высокой концентрацией в крови ИЛ-12 (табл. 4). Качество модели проверено с использованием С-статистики, которая составляет 0,81, 95% ДИ 0,71–0,91, $p < 0,001$.

Обсуждение

Анализируя представленные результаты, необходимо отметить, что в последние годы были получены данные, свидетельствующие о том, что повышение в крови содержания ряда неспецифических маркеров воспаления ассоциируется с увеличением риска развития ИБС, а при уже существующем заболевании – с неблагоприятным прогнозом (15). При этом нет однозначного мнения относительно прогностической ценности использования даже такого показателя, как концентрация СРБ. Ряд исследований выявили прогностическую ценность СРБ лишь у здоровых лиц, а также у больных с минимальными (начальными) проявлениями ИБС (16, 17). Данные других исследований показали, что у больных ОКС уровень СРБ, определенный при выписке из стационара, обладал большей прогностической ценностью, чем данный показатель при поступлении

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с развитием неблагоприятного прогноза

Признак	Отношение шансов	95% ДИ	р
Женщины против мужчин	4,68	2,23–9,81	<0,001
Возраст старше 70 лет против менее 70 лет	2,01	0,81–4,97	0,12
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,97	0,94–4,15	0,06
Стенокардия в анамнезе	2,80	1,50–5,24	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе	5,85	1,16–29,35	0,01
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	0,64	0,16–2,55	0,52
Наличие мультифокального атеросклероза	2,13	1,05–4,29	0,03
Курение против не курения	0,79	0,43–1,45	0,45
Ожирение	1,0	0,94–1,06	0,83
Сахарный диабет	1,11	0,46–2,67	0,81
Артериальная гипертензия в анамнезе	0,97	0,36–2,58	0,95
Killip II–IV против Killip I	2,88	1,21–6,81	0,01
Фракция выброса ЛЖ менее 46%	1,64	0,80–3,33	1,16
Задний ИМ против переднего ИМ	0,55	0,30–1,02	0,05
Рецидив инфаркта миокарда в стационаре	4,05	0,75–21,74	0,08
Уровень TNF- α более 14,12 пг/мл	3,83	1,37–10,64	0,009
Уровень ИЛ-12 более 110,01 пг/мл	8,57	2,56–28,66	<0,001
Уровень ИЛ-10 более 3,03 пг/мл	1,79	0,61–5,24	0,27
Уровень ИЛ-8 более 17,15 пг/мл	6,26	0,59–65,71	0,12
Уровень ИЛ-6 более 8,05 пг/мл	2,66	1,0–7,05	0,04
Уровень СРБ более 14,21 мг/л	1,04	0,99–1,09	0,04
Уровень sEsel более 60,14 нг/мл	1,83	0,81–4,10	0,13
Уровень sCD40L более 5,05 нг/мл	1,78	0,79–4,0	0,15
Уровень неоптерина более 8,34 нмоль/л	2,55	1,08–6,02	0,02
Уровень фибриногена более 4,02 г/л	0,88	0,67–1,14	0,31

Таблица 4. Многофакторные корреляты развития неблагоприятного прогноза

Признак	Отношение шансов	95% ДИ	р
Класс острой сердечной недостаточности по Killip (II–IV) против Killip I	7,83	2,27–26,95	<0,001
Уровень ИЛ-12 более 110,01 пг/мл	3,69	0,68–19,81	0,03

в стационар. По мнению авторов, СРБ при выписке является, по-видимому, важным маркером замедленной стабилизации атеросклеротической бляшки. Показано, что высокие уровни СРБ (более 10 мг/л) связаны с пониженной выживаемостью после первичного или спасительного ЧКВ у больных ОКС (18). Даже более низкий исходный уровень СРБ (2,37 мг/л) оказался предвестником неблагоприятного 30-дневного прогноза у пациентов, перенесших первичное ЧКВ в первые 6 ч острого ИМ (19). В проведенных недавно исследованиях выявлено, что раскрытие стента сопровождается повышением уровня СРБ. Подъем уровня СРБ – высокочувствительный маркер системного воспаления, указывающий на увеличение риска разрыва бляшки и неблагоприятных коронарных событий (4, 5). D.L. Bhatt (20)

показал связь между результатами стентирования и уровнем СРБ и смертностью и в меньшей степени – с ИМ. В другом исследовании выявлено наличие корреляции между высоким уровнем СРБ и частотой неблагоприятных коронарных событий у пациентов после имплантации стентов (5). Данные настоящего исследования подтверждают факт прогностической ценности высокого уровня СРБ в плазме для течения постинфарктного периода после проведения эндоваскулярного вмешательства.

В настоящем исследовании важное место в оценке прогноза риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных ИМнST, подвергшихся ЧКВ, из всех изучаемых интерлейкинов занял ИЛ-12. В отношении ИЛ-12 как маркера воспаления при атеросклерозе имеется ограниченная

доказательная база, большинство исследований носят экспериментальный характер. Доказано, что ИЛ-12 в комбинации с ИЛ-18 являются мощными индукторами синтеза провоспалительного цитокина интерферона-гамма (ИФН- γ) (21), который ускоряет прогрессирование атеросклероза (22). Иммуногистохимические исследования показывают повышенное содержание ИЛ-12 в атеросклеротических бляшках человека по сравнению с нормальными артериями (23). В ранее проведенном нами исследовании доказана высокая значимость ИЛ-12 в прогнозировании тяжелых сосудистых осложнений у больных ИМпСТ в течение 12 мес наблюдения (24). Для пациентов, обследованных в рамках настоящего исследования, данный маркер оказался важным для прогнозирования течения постинфарктного периода после ЧКВ. Таким образом, ИЛ-12 может быть самостоятельным маркером прогрессирования атеросклероза.

Имеются данные о том, что повышение уровня TNF- α ассоциируется с повторными коронарными событиями у больных ИБС (25). В исследовании CARE (26) было показано, что повышенная экспрессия TNF- α у больных через 9 мес после ИМ является предиктором высокого риска коронарных осложнений за пятилетний период наблюдения. F. Novarro-Lopez и соавт. (27) установили, что концентрации в плазме TNF- α и ИЛ-6 существенно увеличиваются после ЧКВ и остаются высокими в течение 6 мес. Несмотря на то что по результатам настоящего исследования данный признак оказался вне прогностической модели при проведении пошагового регрессионного анализа, по данным однофакторного анализа было показано, что высокая концентрация TNF- α оказывает неблагоприятное влияние на отдаленный прогноз больных ИМ после проведения эндоваскулярного вмешательства.

Активно дискутируется мнение о том, отражением какого процесса является повышение в плазме крови sCD40L. Доказано, что главным источником данной молекулы являются тромбоциты (95%). Вместе с тем sCD40L экспрессируется гладкомышечными клетками, клетками эндотелия, фибробlastами, В-лимфоцитами, то есть клетками, имеющими большое значение в атерогенезе. По мнению U. Bavendiek и соавт. (28), уровень данного маркера у больных острым ИМ определяется активностью тромбоцитов, а не отражает провоспалительный ста-

тус, в то время как у пациентов с хроническими формами ИБС (стабильной стенокардией), а еще более у здоровых лиц, уровень sCD40L коррелирует с активностью воспалительного процесса, в частности с концентрацией ИЛ-6 в плазме крови.

Результаты, представленные в настоящем исследовании, не показали роль данного маркера в прогнозировании неблагоприятных исходов у больных ИМ после ЧКВ. Однако в небольшом проспективном исследовании показано, что высокие значения sCD40L могут быть предиктором рестеноза после проведения коронарной ангиопластики (29). Авторы исследования продемонстрировали важную роль CD40L как в развитии гиперплазии интимы, так и в констрикторном ремоделировании артерий, что и лежит в основе формирования рестеноза после проведения ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Выяснено, что CD40L способен стимулировать экспрессию молекул межклеточной адгезии и повышать выделение из эндотелиальных клеток хемотактантного белка для моноцитов – важного сигнала для накопления воспалительных клеток после повреждения сосуда и угнетающего миграцию эндотелия, важную для реэндотелизации поврежденного сосуда. Однако представленные выше мнения о важной роли sCD40L в прогнозировании течения острых и хронических форм ИБС разделяются не всеми исследователями (28, 30).

Представленный в настоящем исследовании еще один биомаркер – неоптерин (НП) – показал возможность использования его в отношении выделения группы повышенного риска новых сосудистых катастроф в течение одного года у пациентов с ИМ, подвергшихся в остром периоде заболевания инвазивной тактике реперфузии. Увеличение концентрации НП в сыворотке обнаружено при атеросклеротическом поражении коронарных артерий (31), особенно при ОКС (32). Его уровень коррелирует с распространенностью атеросклеротического процесса, степенью стенозирования артерий, концентрацией гомоцистеина, фибриногена и мочевой кислоты. Так, в исследовании E. Zouridakis и P. Avanzas (33) показано, что при уровне НП более 7,5 нмоль/л риск ускоренного развития ИБС возрастает в 5 раз. У пациентов с ОКС до лечения показатель НП значительно выше, чем при хронической ИБС, а также у здоровых лиц (34).

НП и СРБ участвуют в развитии защитных реакций организма в ответ на повреждение миокарда у пациентов с ОКС, и их уровни связаны с развитием осложнений у этой категории больных. Увеличение активности НП и СРБ в сыворотке крови больных с ОКС является независимым предиктором развития осложнений (35). В настоящем исследовании было показано, что высокая активность и НП, и СРБ играет важную роль в развитии повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после острого ИМ.

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют, что маркеры воспаления являются факторами, определяющими высокий риск развития повторных коронарных катастроф у пациентов с ИМ, подвергшихся в остром периоде заболевания инвазивной тактике реперфузии. Одним из механизмов, ответственных за это, является более высокая активность внутрисосудистого неспецифического воспаления.

Список литературы

1. Сидельников А. В. Сравнительная оценка отдаленных результатов стентирования коронарных артерий проволочным стентом Crossflex и транслюминальной баллонной ангиопластики у больных ИБС : автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.06. М., 2002, 27 с.
2. Geerling J. Сравнение результатов коронарного шунтирования и коронарной ангиопластики. *Cell Therapy*, 2005, 10, 28–30.
3. Чазов Е.И. Проблемы лечения больных ишемической болезнью сердца. *Терапевт. Арх.*, 2000, 9, 5–9.
4. Chew D.P., Bhatt D.L., Robbins M.A. et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2001, 104, 992–997.
5. Almagor M., Keren A., Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Amer. Heart J.*, 2003, 145, 248–253.
6. Шлычкова Т.П., Черпаченко Н.М., Чумеченко П.В. и др. Патоморфологические особенности атеросклеротических бляшек при остром коронарном синдроме. *Кардиология*, 2003, 12, 42–46.
7. Шевченко О.П., Мишнев О.Д., Шевченко А.О. и др. Ишемическая болезнь сердца. М., 2005, 416 с.
8. Koenig W., Lowel H., Baumert J., Meisinger C. C-reactive protein modulation risk prediction based on the Framingham score implications for future risk assessment: Result from a large cohort study in Southern Germany. *Circulation*, 2004, 109, 11, 1349–1353.
9. Lowel G.D.O., Sweetnam P.M., Yarnell J.W.G. et al. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and risk of ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Studies. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 10, 1957–1962.
10. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 2001, 103, 1813–1818.
11. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged man: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinations in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984–1992. *Circulation*, 1999, 99, 237–242.
12. Amar J., Fauvel J., Drouet L. et al. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1. *J. Hypertens.*, 2006, 24, 6, 1083–1088.
13. Dinarello C. A. Interleukin 1 beta and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 83, 2, 447–455.
14. Moreno P.R., Falk E., Palacios I.F. et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation*, 1994, 90, 775–778.
15. Packard R.R.S., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin. Chem.*, 2008, 54, 1, 24–38.
16. Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B. et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *Am J Clin Pathol.*, 2006, 125, 906–913.
17. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1557–1565.
18. Hong Y.J., Jeong M.H., Park O.Y. et al. The role of C-reactive protein on the long-term clinical outcome after primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Korean J. Internal Med.*, 2003, 18, 1, 29–34.
19. Yip H.K., Hang C.L., Fang C.H. et al. Level of high-sensitivity C-reactive protein is predictive of 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Chest*, 2005, 127, 803–808.
20. Bhatt D.L. Inflammation and restenosis: is there a link? *Amer. Heart J.*, 2004, 147, 945–7.
21. Munder M., Mallo M., Eichmann K. et al. Macrophages secrete interferon gamma upon combined stimulation with interleukin IL-12 and IL-18: a novel pathway of autocrine macrophage activation. *J. Exp. Med.*, 1998, 187, 2103–2108.
22. Gupta S., Pablo A.M., Jiang X. et al. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99, 2752–2761.
23. Uyumura K., Demer L.L., Castle S.C. et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J. Clin. Invest.*, 1996, 97, 2130–2138.
24. Зыков М.В. Роль системы цитокинов в оценке прогноза пациентов с инфарктом миокарда. *Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН "Сердечно-сосудистые заболевания"*, 2009, 10, 6, прил.: тез. докл. пятнадцатого Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов, стр. 303.
25. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J. et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 2000, 101, 1767–1772.
26. Lewis S.J., Moye L.A., Sacks F.M. et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial

- infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann. Intern. Med.*, 1998, 129, 681–689.
27. Navarro-Lopez F., Francino A., Serra A. et al. Late L-lymphocyte and monocyte activation in coronary restenosis. Evidence for a persistent inflammatory / immune mechanism? *Rev. Esp. Cardiol.*, 2003, 56, 465–472.
28. Bavendiek U., Zirlik A., La Clair S. et al. Atherogenesis in mice does not require CD40 ligand from bone marrow-derived cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, 25, 1244–1249.
29. Барбараш О.Л., Осокина А.В., Каретникова В.Н. и др. Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом. Роль CD40-лиганда. *Медицина в Кузбассе*, 2010, 2, 12–16.
30. Poggi M., Jager J., Paulmyer-Lacroix O. et al. The inflammatory receptor CD40 is expressed on human adipocytes: contribution to crosstalk between lymphocytes and adipocytes. *Diabetologia*, 2009, 52, 1152–1163.
31. Erren M., Reinecke H., Junker R. et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 19, 2355–2363.
32. Garrcia-Moll X., Coccolo F., Cole D. et al. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patient with unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 35, 956–62.
33. Zourdidakis E., Avanzas P. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*, 2004, 110, 1747–1753.
34. Gupta S., Fredericks S., Schwartzman R.A. et al. Serum neopterin in acute coronary syndromes. *Lancet*, 1997, 349, 1252–1253.
35. Дегтярева О.В., Петюнина О.В. Сывороточный неоптерин и С-реактивный белок у больных с разными клиническими вариантами острого коронарного синдрома. *Укр. Терапевт. Журн.*, 2008, 1, 41–44.