

© ТАВЛУЕВА Е.В., ГРУЗДЕВА О.В., КАШТАЛАП В.В., ПОМЕШКИНА С.А., БАРБАРАШ О.Л.

УДК 616.132.2-008.64-08

**ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ
С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

Е.В. Тавлуева, О.В. Груздева, В.В. Кашталап, С.А. Помешкина,
О.Л. Барбараш

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, директор – акад. РАМН Л. С. Барбараш; Кемеровская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф.

В. М. Ивойлов.

***Резюме.** Было установлено, что у женщин в возрасте 66 лет и старше содержание IL-6 достоверно выше, по сравнению с мужчинами того же возраста. Концентрация IL-12 достоверно выше у женщин, как в общей группе, так и в каждой возрастной подгруппе. При анализе уровня IL-12 у мужчин и женщин в зависимости от прогноза установлено, что у женщин, по сравнению с мужчинами этот показатель оказался выше в группе как у пациентов с благоприятным, так и с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии гендерных различий в цитокиновом статусе у пациентов с инфарктом миокарда.*

***Ключевые слова:** инфаркт миокарда, гендерные особенности, интерлейкин.*

Тавлуева Евгения Валерьевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт

комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН; e-mail: tavlev@cardio.kem.ru.

Груздева Ольга Викторовна – к.м.н., заведующая лабораторией исследований гомеостаза, Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, e-mail: guzov@cardio.kem.ru.

Кашталап Василий Васильевич – к.м.н. заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, e-mail: kashvv@cardio.kem.ru.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из наиболее частых причин смертности и инвалидизации населения развитых стран. По современным представлениям, ведущим патогенетическим фактором ИБС является стенозирующий атеросклероз коронарных артерий [2]. Многочисленные результаты как клинических, так и экспериментальных исследований свидетельствуют о полиэтиологической природе атеросклероза.

В последнее время широко обсуждается воспалительная теория атеросклероза, выдвинутая еще в XIX веке, и роль воспаления в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [3]. Установлено, что в процесс атерогенеза вовлекаются клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, макрофаги, а так же большое количество цитокинов и факторов роста, которые усиливают экспрессию адгезивных молекул, стимулируют прокоагулянтную активность эндотелия, нарушают метаболизм липидов, вызывая увеличение содержания окисленных липопротеинов низкой плотности [4].

Результаты современных популяционных исследований демонстрируют, что течение ИБС у мужчин и женщин различается, при этом смертность от сердечно-сосудистых (СС) причин у женщин в течение последних лет не снижается, а возрастает [1]. Предполагается, что течение атеросклеротического

процесса у женщин несколько иное, чем у мужчин. В пользу такого предположения свидетельствуют результаты эпидемиологических данных о более высоком содержании С-реактивного белка в случае развития ИБС у женщин, чем у мужчин [7,9]. Вместе с тем, если для мужчин высокий уровень СРБ может выступать в качестве критерия высокого риска развития сердечно-сосудистых событий, то для женщин этот факт оспаривается [10]. В литературе практически отсутствуют данные о связи других факторов воспаления и ИБС с гендерными особенностями пациента.

Целью данного исследования явилась оценка маркеров воспаления у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST в позднем госпитальном периоде, выявление их связи с риском развития комбинированной конечной точкой (ККТ) в течение года после ИМ в зависимости от пола пациента.

Материалы и методы

В течение 2008 года (с января по декабрь включительно) в Кемеровском кардиологическом диспансере функционировал электронный регистр ОКС с подъемом сегмента ST, созданный на основе третьего Европейского регистра острых коронарных синдромов, проводимого Европейским обществом кардиологов (Euro Heart Survey) [12].

Критериями включения в регистр были следующие: начало симптомов не более, чем за 24 часа до госпитализации, ангинозная боль ≥ 20 минут или ее эквиваленты, подъем сегмента ST ≥ 1 мм по крайней мере в 2 смежных отведениях электрокардиографии (ЭКГ) или вновь возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса. Не включали в исследование ОКС, возникшие как осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или операции коронарного шунтирования. Методом сплошной выборки за данный период времени в регистр было включено 529 пациентов. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали, одобренную локальным этическим комитетом учреждения, форму информированного согласия.

В настоящее исследование включено 199 пациентов с ОКС (48 женщин, 151 мужчина), у которых на 10-14-е сутки госпитализации проведено определение интерлейкинов (IL) – 1 α , 6, 8, 10, 12. Концентрацию оценивали иммуноферментным методом с помощью реактивов фирм BIOSOURCE (Бельгия) и BIOMERICA (Австрия). Выбор сроков оценки биомаркеров определили исходя из того, что первые пять суток от развития ОКС являются периодом массивного острого воспалительного ответа с избыточной выработкой всех острофазовых показателей. К десятым суткам от развития ОКС остаются лишь «следовые потенциалы» воспаления, которые могут определять дальнейшее течение атеросклероза.

Средний возраст мужчин составил 59,5 (51;62) лет; средний возраст женщин – 69,2 (57;71) лет ($p=0,0013$). Все женщины находились в постменопаузальном периоде. У женщин в анамнезе достоверно чаще встречалась артериальная (АГ) гипертензия: 94,4% – у женщин, 78,9% – у мужчин, $p=0,0322$. У женщин достоверно чаще диагностировали сахарный диабет (СД): 38,4% – у женщин, 8,1% – у мужчин, $p=0,0011$. Однако по тяжести течения ИМ женщины и мужчины не различались. В обеих группах с одинаковой частотой регистрировался передний ИМ (36,1% – женщины, 46% – мужчины, $p=0,5273$); выполнялась реперфузионная терапия (77,7% – у женщин, 78,1% – у мужчин, $p=0,9622$). Обе группы не отличались по степени выраженности острой сердечной недостаточности. Так, средний балл по Killip у женщин составил 1,3, у мужчин – 1,15, $p=0,3622$. Уровень фракции выброса левого желудочка (ФВ) также был одинаковым и составил 52,2% у женщин и 48,5% у мужчин ($p=0,0649$).

При оценке уровня воспалительного ответа у мужчин и женщин каждая группа была рассмотрена в целом и в последующем разделена в зависимости от возраста (до 66 лет и 66 лет и старше). Конечные точки оценивались через 12 месяцев. За конечные точки принимались повторные госпитализации в связи с нестабильной стенокардией (НС), повторным ИМ, прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН), острым нарушением

мозгового кровообращения (ОНМК), а также развитие смертельного исхода. Кроме того, оценивалась ККТ. При оценке признаков недостаточности кровообращения в острой стадии ИМ применяли классификацию Killip.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в системе статистического анализа Statistica (пакет прикладных программ Statistica фирмы StatSoft Inc., США, версия 6.0). Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера, критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса. Корреляционный анализ проводился методом ранговой корреляции Спирмана. Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. Количественные признаки представлены в виде медианы с межквартильным интервалом.

Результаты и обсуждение

При анализе уровня воспалительного ответа, достоверных различий концентрации IL-6 у женщин и мужчин выявлено не было (табл. 1). При распределении пациентов по возрастным группам, уровень IL-6 в группе до 66 лет у женщин и мужчин так же достоверно не различался. Однако, у женщин в старшей возрастной группе содержание IL-6 оказалось достоверно выше, по сравнению с мужчинами того же возраста, $p = 0,0374$.

При анализе концентрации другого провоспалительного маркера – IL-12, было установлено, что его уровень был достоверно выше у женщин как в общей группе ($p = 0,0007$), так и в каждой возрастной подгруппе. Концентрация IL-12 у молодых женщин оказалась в 1,4 раза выше по сравнению с мужчинами того же возраста ($p = 0,0160$), а в подгруппе 66 лет и старше в 1,8 раза выше, чем у мужчин ($p = 0,0346$).

Известно, что в атерогенезе имеется много общего с процессами, характеризующими иммунное воспаление: образование антигенов, очаговое скопление моноцитов/макрофагов и лимфоцитов, появление гранулоцитов и тучных клеток, очаговое разрастание соединительной ткани [11].

Предполагается, что у женщин ОКС может быть инициирован не классическим разрывом бляшки, а скорее ее эрозией, вызванной длительным и вялотекущим воспалением. Эстрогены, как показывают данные литературы, могут изменять стабильность бляшки посредством влияния на механизмы воспаления [6]. Существенную роль цитокины играют в процессах регуляции, образования и промоции неоваскуляризации внутри атеросклеротических бляшек. Так, большинство провоспалительных медиаторов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) усиливают неоангиогенез в ишемизированных сегментах атеросклеротических бляшек. В то же время, как противовоспалительные и антиатерогенные факторы могут ингибировать неоваскуляризацию. Этот феномен был назван эффектом Януса [4] и получил важное клиническое обоснование в качестве феномена дестабилизации атеросклеротической бляшки или её уязвимости.

IL-10 – цитокин, обладающий противовоспалительными свойствами, секретируется активированными моноцитами/макрофагами и лимфоцитами. Противовоспалительные механизмы этого белка обусловлены подавлением транскрипции провоспалительного ядерного фактора κ B, что приводит к угнетению синтеза цитокинов, уменьшению деградации матриксных металлопротеиназ, снижению экспрессии тканевого фактора, а дефицит IL-10 может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки [8].

В настоящем исследовании при оценке содержания в крови IL-10 не было установлено гендерных различий ни в одной из обследуемых групп (табл. 1). Однако противовоспалительная реакция у более молодых женщин оказалась достоверно выше, по сравнению с пациентками старшей возрастной группой ($p=0,0294$).

Достоверных различий среди других изучаемых маркеров воспаления (IL-1 α , IL-8) выявлено не было.

При вычислении коэффициента ИЛ12/ИЛ10, демонстрирующего отношение активности провоспалительного интерлейкина – IL-12 к противовоспалительному IL-10, было установлено, что этот показатель в целом выше у женщин по сравнению с мужчинами (72,7 ед. и 43,3 ед., соответственно), а также у

женщин по сравнению с мужчинами в старшей возрастной подгруппе (56,8 ед. и 43,3 ед., соответственно). Самым высоким данный коэффициент оказался у женщин в группе 66 лет и старше (120,5 ед. – у женщин, 39,8 ед. – у мужчин).

При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая корреляционная зависимость между IL-6 и классом Killip у мужчин не зависимо от возраста ($r=0,02$; $p=0,0079$). У женщин подобной связи выявлено не было.

Учитывая тесную связь между тяжестью острой сердечной недостаточности и активностью воспалительной реакции, в настоящем исследовании анализ гендерных различий воспалительной реакции при ИМ был проведен и после уравнивания пациентов по клиническим характеристикам. Из анализа были исключены пациенты с выраженными проявлениями сердечной недостаточности, а именно III-IV классом по Killip. Анализ различий в маркерах воспаления был проведен у пациентов с наличием только I-II классом сердечной недостаточности по Killip. Однако средние значения изучаемых биологических маркеров (IL-6, IL-12) также были выше у женщин, по сравнению с мужчинами. Уровень IL-6 у женщин с Killip I-II составил 5,79 (1,53;6,61) pg/ml, что оказалось достоверно выше чем у мужчин 4,66 (1,24;5,12) pg/ml ($p=0,0560$). Уровень IL-12 у женщин с Killip I-II составил 145,76 (108,4;181,6) pg/ml, что достоверно выше чем у мужчин 93,15(59,54;134,42) pg/ml ($p=0,0009$). Достоверных отличий IL-1 α , IL-8, IL-10 у мужчин и женщин с I-II классом сердечной недостаточности по Killip выявлено не было.

Таким образом, у женщин, по сравнению с мужчинами воспалительный ответ цитокинов не только выше, но и имеет тенденцию к повышению по мере увеличения возраста. В то же время противовоспалительная реакция у пожилых женщин достоверно снижается. У мужчин подобных закономерностей установлено не было.

ККТ оценивалась через 12 месяцев у 35 женщин и 126 мужчин, включенных в подисследование. При оценке ККТ установлено, что достоверно чаще сосудистые события возникали у женщин и составили 42,8%, в то время как у

мужчин только 23% ($p=0,0198$). При распределении пациентов по возрастным группам, оказалось, что в старшей возрастной группе количество сосудистых событий за 12 месяцев наблюдения у женщин и мужчин не различалось ($p=0,7558$). В то же время у молодых женщин сосудистые события возникали в два раза чаще (30,3%), чем у мужчин (15,6%) ($p=0,0119$). При оценке конечных точек нами было выявлено, что женщины в течение года после ОКС госпитализировались достоверно чаще по причине нестабильной стенокардии по сравнению с мужчинами (25,7% и 7,9%, соответственно, $p=0,0042$). Достоверных различий по другим конечным точкам у женщин и мужчин не было. Так, повторный ИМ у женщин развился в 20% случаев, у мужчин – 11,1% ($p=0,0694$); повторные госпитализации, связанные с прогрессированием ХСН, у женщин зарегистрированы в 5,7%, у мужчин – 3,1% ($p=0,9327$). В течение 12 месяцев после индексного события умерло по причине сердечно-сосудистых заболеваний 5,7% женщин и 7,1% мужчин, $p=0,0671$. острое нарушение мозгового кровообращения было зарегистрировано только у 2,3% мужчин.

При анализе уровня IL-12 у мужчин и женщин в зависимости от прогноза установлено, что у женщин, по сравнению с мужчинами, этот показатель оказался выше в группе как у пациентов с благоприятным, так и с неблагоприятным прогнозом (рис. 1): с благоприятным прогнозом в 1,4 раза выше ($p=0,0196$), а в группе с неблагоприятным прогнозом – в 1,6 раза ($p=0,0455$). Кроме того, уровень IL-12 был самым высоким в группе женщин с неблагоприятным прогнозом и достоверно выше, чем у женщин с благоприятным прогнозом ($p=0,0551$).

При анализе уровня IL-10, в зависимости от прогноза, установлено, что уровень интерлейкина у женщин и мужчин не различался как при благоприятном, так и при неблагоприятном прогнозе (рис. 2). Достоверных различий среди других изучаемых маркеров воспаления (IL-1 α , IL-6, IL-8) в зависимости от прогноза, выявлено не было.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии гендерных различий в цитокиновом статусе у пациентов с ИМ. Выявлено, что у женщин, по сравнению с мужчинами, достоверно выше провоспалительные цитокины. В то же время, противовоспалительная реакция у молодых женщин достоверно превышает противовоспалительную реакцию у женщин в пожилом возрасте. Известно, что эстрогены влияют на цитокины, обеспечивая альтерацию их экспрессии на уровне транскрипции и посттранскрипционном этапе; модуляцию экспрессии цитокиновых рецепторов; модификацию эффекта цитокинов на клетки-мишени. Макрофаги и лимфоциты имеют глюкокортикоидные рецепторы с помощью которых, как принято считать, прогестерон оказывает влияние на иммунную систему [5]. На тимоцитах выявлены андрогенные рецепторы, посредством которых андрогены влияют на иммунологические реакции. Под воздействием дегидроэпиандростерона и андростендиона отмечено преобладание иммуносупрессивных глюкокортикоидоподобных эффектов [13]. По-видимому, влияние эстрогенов и прогестерона на провоспалительные цитокины значительно превосходит подобное влияние андрогенов. С увеличением возраста происходит изменение содержания стероидных гормонов и уровня циркулирующих в сыворотке крови цитокинов. Ряд авторов считает, что инволютивные изменения Т-клеточной активности и цитокинового профиля, а значит и В-клеточной дифференциации и синтеза антител, могут способствовать развитию некоторых иммунопатологических состояний, связанных с возрастом, включая остеопороз, атеросклероз и аутоиммунные заболевания [8].

Следовательно, у женщин с инфарктом миокарда, с подъемом сегмента ST, увеличение возраста ассоциируется с большей выраженностью воспалительной реакцией организма и с меньшей активностью противовоспалительных факторов. Данный факт у женщин ассоциируется и с менее благоприятным годовым прогнозом, по сравнению с мужчинами того же возраста.

GENDER DIFFERENCES IN INFLAMMATORY FACTORS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH THE ELEVATED ST SEGMENT

E. Tavlyeva, O. Gruzdeva, V. Kashtalap, S. Pomeshkina, O. Barbarash
RAMS Institution State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Abstract. It was detected that in female of 66 years and older the level of IL-6 significantly higher than in males of the same age. The concentration of IL-2 is significantly higher in females in general and in the same age group. We found out that IL-12 level in female was higher in patients with favorable and unfavorable disease prognosis compared to the males. So, the result shows gender differences in cytokines status in the patients with myocardium infarction.

Key words: myocardium infarction, gender peculiarities, interleukin.

Литература

1. Барбараш Н.А., Барбараш О.Л., Кувшинов Д.Ю. и др. Сердце женщины. – Кузбассвузиздат, 2009. – 207 с.
2. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М и др. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска для населения России // Кардиология. – 2008. – №5. – С.87-92.
3. Торшин И.Ю., Громова О.А. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 2: роль молекулярных генов в системе гемостаза и формировании атеросклероза // Трудный пациент. – 2008. – №4. – С.3-15.
4. Christopher B. A., Timothy R. W., Paul M. R. et al. Multimarker approach predicts adverse cardiovascular events in women evaluated for suspected ischemia: results from the national heart, lung, and blood institute–sponsored women’s ischemia syndrome evaluation // Clin. Cardiol. – 2009. – Vol.32, №5. – P.244-250.

5. Leslee J. S., Raffaele B. Women and Ischemic Heart Disease // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol.54. – P.1561-1575.
6. Morrow DA, Braunwald E: Future of biomarkers in acute coronary syndromes: Moving toward a multimarker strategy // Circulation. – 2003. – Vol.108. – P.250-252.
7. Pai J.K., Pischon T., Ma J. et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, №25. – P. 599-610.
8. Pradhan A.D., Manson J.E., Rossouw J.E. et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: Prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study // JAMA. – 2002. – Vol.288. – P. 980-987.
9. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol.342. – P.836-843.
10. Ridker P. M., MacFadyen J., Libby P. et al. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the justification for use of statins in prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). // Am. J. Cardiol. – 2010. – DOI:10.1016/j.amjcard.2010.03.018. Available at <http://www.ajconline.org>.
11. Ross R: Atherosclerosis is an inflammatory disease // Am. heart J. – 1999. – Vol.138. – P.419-420.
12. Steg F.G., Ross A.M. Increased all-cause mortality at 2-year follow-up after PCI with drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute coronary syndrome: the GRACE Registry // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – <http://www.medscape.com/viewarticle/570169>.
13. Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A. et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: A TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and

determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis
In Myocardial Infarction 18) substudy // Circulation. – 2004. –Vol.109. – P. 580-586.