

Взаимосвязь уровней провоспалительных маркеров у женщин и мужчин в раннем постинфарктном периоде с годовым прогнозом

Тавлуева Е. В., Барбараш О. Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Цель. Оценка выраженности субклинического неспецифического воспаления у женщин и мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST) с различным годовым прогнозом.

Материал и методы. Включены 223 пациента с ИМ[↑]ST — 56 (25,1%) женщин, 167 (74,9%) мужчин. На 10-14 сут. госпитализации проведено определение факторов воспаления: интерлейкины (ИЛ) — 1 α , 6, 8, 10, 12, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли, неоптерин. При оценке уровня воспалительной реакции у мужчин и женщин каждая группа была рассмотрена в целом, и в последующем разделена в зависимости от возраста: <65 лет и \geq 65 лет.

Результаты. При оценке комбинированной конечной точки установлено, что достоверно чаще сосудистые события возникали у женщин, и составили 47% случаев, в то время как у мужчин только 33% ($p=0,001$). При распределении пациентов по возрастной категории оказалось, что в возрасте <65 лет у женщин сосудистые события возникали чаще, чем у мужчин в этом возрасте: 50% ($n=20$) и 26% ($n=89$), соответственно, ($p=0,000$). При анализе уровня ИЛ-12 установлено, что у женщин по сравнению с мужчинами этот показатель выше как у пациентов с бла-

гоприятным, так и с неблагоприятным прогнозом: с благоприятным прогнозом в 1,4 раза выше ($p=0,019$), а при неблагоприятном прогнозе — в 1,6 раз ($p=0,045$). При анализе неоптерина в зависимости от комбинированной конечной точки оказалось, что у мужчин с неблагоприятным прогнозом уровень неоптерина был достоверно выше — 17,41 (9,52; 20,90) нмоль/л, по сравнению с мужчинами с благоприятным прогнозом — 10,80 (6,53; 10,91) нмоль/л ($p=0,000$).

Заключение. Неблагоприятный прогноз у женщин с ИМ[↑]ST ассоциируется с повышением на 10-14 сут. заболевания концентрации ИЛ-12, у мужчин — неоптерина.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, провоспалительные маркеры, гендерные отличия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 35–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-35-39>

Поступила 15/06-2015

Принята к публикации 01/07-2015

Relation of pro-inflammatory markers in men and women with one year outcomes after myocardial infarction

Tavluева E. V., Barbarash O. L.

FSBSI "Scientific-Research Institute of Complex Cardiovascular Problems". Kemerovo, Russia

Aim. The evaluation of the prominence of subclinical nonspecific inflammation in men and women with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) with different one year outcomes.

Material and methods. Totally 223 patients with STEMI included — 56 (25,1%) women, 167 (74,9%) men. At 10-14 day of hospitalization we checked inflammation factors: interleukins (IL) — 1 α , 6, 8, 10, 12, C-reactive protein, tumor necrosis factor, neopterin. In the assessment of inflammatory reaction severity in men and women each group was assessed in general, and further was spread by the age: <65 y.o. and \geq 65 y.o.

Results. In assessment of the combination endpoint it was found that more significantly vascular events developed in women and made up 47% cases, but in men just 33% ($p=0,001$). Selecting the patients by age-relevant subgroups it was shown that in the age <65 y.o. women had more frequent vascular episodes, than men in this age: 50% ($n=20$) and

26% ($n=89$), respectively ($p=0,000$). In analysis of the IL-12 it is shown than women, comparing to men have this parameter higher in negative as in positive outcome: in positive prognosis 1,4 times higher ($p=0,019$), and negative prognosis — 1,6 times ($p=0,045$). In neopterin analysis, depending on combination endpoint it was found than in men with negative outcome the level of neopterin was significantly higher — 17,41 (9,52; 20,90) nmoles/L, than in men with positive outcome — 10,80 (6,53; 10,91) nmoles/L ($p=0,000$).

Conclusion. Negative prognosis in women with STEMI is associated with the increase of IL-12 by 10-14 day, in men — neopterin.

Key words: myocardial infarction, pro-inflammatory markers, gender specifics.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 35–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-35-39>

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ[↑]ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронароангиография, ККТ — комбинированная конечная точка, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, СРБ — С-реактивный белок, ФНО α — фактор некроза опухоли α .

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (8342) 64-32-79, 64-45-93

e-mail: OLB61@mail.ru, tavlev@cardio.kem.ru

[Тавлуева Е. В.* — д.м.н., в.н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор]

Введение

В последние годы получены доказательства важной роли воспаления в возникновении атеросклероза и его клинических проявлений. Доказано, что развитие инфаркта миокарда (ИМ) влечет за собой активацию системной и локальной воспалительных реакций, острофазовых белков, в частности, компонентов системы комплемента, С-реактивного белка (СРБ), ороомукоида, калликреина, кининов. Установлено, что в процесс атерогенеза вовлекаются клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, макрофаги, а также большое количество цитокинов и факторов роста, которые усиливают экспрессию адгезивных молекул, стимулируют прокоагулянтную активность эндотелия, нарушают метаболизм липидов, вызывая увеличение содержания окисленных липопротеидов низкой плотности [1]. Существует значительное количество факторов, определяющих активность воспалительной реакции при ИМ. В настоящее время активно обсуждается роль пола в реализации воспалительного ответа. Наряду с мнением, что женский пол ассоциируется с более выраженной воспалительной реакцией, существуют данные об отсутствии гендерных различий [2]. Известно, что прогноз после перенесенного ИМ у женщин хуже, чем у мужчин [3].

Целью настоящего исследования явилась оценка выраженности субклинического, неспецифического воспаления у женщин и мужчин с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST) у пациентов с различным годовым прогнозом.

Материал и методы

Представленное исследование проспективное, наблюдательное.

В течение 2008г в МУЗ “Кемеровский кардиологический диспансер” функционировал электронный регистр острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST.

Критериями включения в регистр были следующие: начало симптомов не более, чем за 24 ч до госпитализации, ангинозная боль ≥ 20 мин или ее эквиваленты, подъем сегмента ST ≥ 1 мм, по крайней мере, в 2 смежных отведениях электрокардиограммы или вновь возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical

Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Методом сплошной выборки в регистр были включены 223 пациента с ОКС — 56 (25,1%) женщин, 167 (74,9%) мужчин. Средний возраст мужчин составил 57,1 (51; 62) лет; женщин — 61,8 (57; 71) лет ($p=0,000$). Все женщины находились в постменопаузальном периоде. В первые 12 ч госпитализации пациентам выполнялась селективная коронароангиография (КАГ), INNOVA 3100, США. КАГ в госпитальном периоде была выполнена 50 (89,28%) женщинам и 152 (91,01%) мужчинам ($p=0,241$). Транслуминальная баллонная ангиопластика со стентированием симптом-связанной коронарной артерии выполнялась при гемодинамически значимом стенозе ($>65\%$). Среди пациентов с известными результатами КАГ чрескожное коронарное вмешательство проведено в целом 38 (76%) женщинам и 99 (65,13%) мужчинам ($p=0,371$).

У женщин достоверно чаще в анамнезе встречался сахарный диабет 2 типа: 19 (33,92%) — женщин, 12 (7,18%) — мужчин ($p=0,000$), а также артериальная гипертензия: 54 (96,42%) — женщины, 136 (81,43%) — мужчин ($p=0,031$). Однако по тяжести течения ИМ у женщин и мужчин не различался. В обеих группах с одинаковой частотой регистрировался передний ИМ — 13 (23,21%) женщин, 50 (29,94%) мужчин ($p=0,521$). Обе группы не отличались по степени выраженности острой сердечной недостаточности: средний балл по Killip у женщин составил 1,3, у мужчин — 1,15 ($p=0,362$). Фракции выброса левого желудочка также была одинаковой, и составила в среднем 52,2% у женщин и 48,5% у мужчин ($p=0,064$).

На 10-14 сут. госпитализации определены факторы воспаления: интерлейкины (ИЛ) — 1 α , 6, 8, 10, 12, СРБ, фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), неоптерин. Выбор в настоящем исследовании сроков определения биологических маркеров определялся тем, что именно через 1 нед. после острого сосудистого события, сохраняющиеся высокие значения показателей воспаления способны прогнозировать дальнейшее течение атеросклероза [4]. Концентрацию оценивали иммуноферментным методом с помощью реактивов фирм BIOSOURCE (Бельгия) и BIOMERICA (Австрия). Концентрацию СРБ определяли иммуноферментным анализом с использованием тест-систем фирмы Biomerica (США). В методе использовались уникальные моноклональные антитела к определенной антигенной детерминанте молекулы СРБ. Средние значения маркёров воспаления у здоровых мужчин и женщин контрольной группы, сопоставимых по возрасту приведены в таблице 1.

При оценке уровня воспалительной реакции у мужчин и женщин каждая группа была рассмотрена в целом и в по-

Таблица 1

Сравнительные результаты анализов сыворотки крови на факторы воспаления у здоровых лиц, Ме (25%; 75%)

Показатели	Мужчины (n=8)	Женщины (n=8)	p
ФНО α , пг/мл	0,95 (0,71; 2,61)	2,42 (2,56; 7,41)	$>0,05$
ИЛ-10, пг/мл	0,32 (0,29; 0,36)	0,33 (0,26; 0,40)	$>0,05$
ИЛ-8, пг/мл	2,34 (2,03; 2,87)	2,14 (1,98; 2,39)	$>0,05$
ИЛ-6, пг/мл	0,99 (0,31; 1,67)	0,74 (0,27; 1,22)	$>0,05$
ИЛ-12, пг/мл	37,99 (30,53; 45,46)	54,73 (47,54; 61,92)	0,003*
ИЛ-1 α , пг/мл	0,21 (0,11; 0,42)	0,13 (0,07; 0,25)	$>0,05$
СРБ, мг/л	1,09 (0,29; 1,90)	2,73 (0,49; 5,95)	$>0,05$
Неоптерин, нмоль/л	11,1 (6,9; 12,4)	10,5 (6,7; 11,08)	$>0,05$

Примечание: * — $p<0,05$.

Таблица 2

Средние значения провоспалительных маркеров у женщин и мужчин с ИМ[†]ST на 10-14 сут. заболевания в зависимости от прогноза и возраста, Ме (25%; 75%)

Прогноз	Женщины, n=45			Мужчины, n=142			p
	Все (1)	<65, лет (2)	≥65, лет (3)	Все (4)	<65, лет (5)	≥65, лет (6)	
ИЛ-12							
Благоприятный, пг/мл	128,13 (92,1; 142)	111,7 (92,1; 142)	93,78 (67,11; 111,4)	88,70 (57,53; 108,5)	94,85 (62,38; 111)	93,78 (67,11; 111,4)	1-4=0,019*
Неблагоприятный, пг/мл	168,2 (125,1; 228,3)	159 (125; 228,3)	158,4 (116,5; 228,3)	114,12 (99; 164,3)	135,8 (111,2; 186,3)	102,9 (68,63; 135,7)	1-4=0,045*
p	0,065	0,301	0,077	0,040*	0,184	0,089	
ИЛ-10							
Благоприятный, пг/мл	1,47 (0,97; 1,04)	2,08 (1,18; 2,95)	1,41 (1,06; 2,24)	1,73 (1,06; 3)	1,77 (1,06; 2,71)	1,77 (1,13; 3)	>0,05
Неблагоприятный, пг/мл	2,18 (1,06; 3)	2,18 (1,14; 2,98)	1,74 (1,06; 2,48)	1,78 (1,12; 3,14)	1,77 (1,1; 3,03)	1,61 (1,1; 2,24)	>0,05
p	0,379	0,301	0,989	0,792	0,576	0,125	
ИЛ-8							
Благоприятный, пг/мл	2,53 (1,7; 5,31)	2,94 (1,7; 5,68)	2,88 (1,76; 5,57)	3,8 (1,65; 6,23)	3,42 (1,65; 5,92)	3,05 (1,54; 6,23)	>0,05
Неблагоприятный, пг/мл	3,5 (2,14; 6,04)	2,81 (1,71; 5,31)	3,43 (1,93; 6,04)	3,15 (1,47; 4,62)	3,05 (1,54; 6,23)	3,39 (1,56; 5,25)	>0,05
p	0,466	0,427	0,794	0,874	0,715	0,463	
ИЛ-6							
Благоприятный, пг/мл	3,18 (1,58; 5,34)	3,24 (1,43; 6,57)	3,18 (1,58; 5,34)	2,09 (0,34; 5,68)	2,09 (0,34; 5,75)	1,86 (0,23; 5,56)	>0,05
Неблагоприятный, пг/мл	2,28 (0,09; 14,64)	3,06 (1,31; 7,36)	3,18 (0,49; 8,12)	2,22 (0,16; 910)	2,15 (0,43; 5,68)	1,57 (0,08; 5,76)	>0,05
p	0,909	0,853	0,865	0,913	0,429	0,372	
ИЛ-1α							
Благоприятный, пг/мл	0,93 (0,75; 1,27)	0,92 (0,75; 1,31)	0,91 (0,70; 1,27)	1,06 (0,76; 1,43)	1,10 (0,78; 1,47)	1,06 (0,76; 1,45)	>0,05
Неблагоприятный, пг/мл	0,87 (0,57; 1,23)	0,90 (0,70; 1,23)	0,86 (0,70; 1,35)	1,39 (0,78; 1,80)	1,14 (0,77; 1,52)	1,19 (0,78; 1,56)	>0,05
p	0,311	0,696	0,254	0,166	0,103	0,535	
ФНОα							
Благоприятный, пг/мл	9,48 (6,27; 10,98)	9,61 (6,6; 13,85)	9,51 (6,96; 11,84)	9,42 (7,34; 11,20)	9,24 (7,19;11,26)	9,53 (7,36; 11,7)	>0,05
Неблагоприятный, пг/мл	11,84 (8,26; 15,63)	10,1 (6,96; 14,6)	9,66 (7,81; 14,9)	10,08 (6,93; 16,55)	9,58 (7,24; 11,84)	9,02 (7,08; 14,75)	>0,05
p	0,106	0,165	0,335	0,172	0,980	0,068	
неоптерин							
Благоприятный, нмоль/л	15,22 (7,6; 23,4) n=27	9,90 (6,41; 1,08) n=10	18,83 (9,41; 25,12) n=17	8,16 (6,53; 10,95) n=95	9,85 (6,94; 13,10) n=66	10,54 (6,51; 10,31) n=29	>0,05
Неблагоприятный, нмоль/л	13,56 (6,99; 15,01) n=24	7,631 (5,3; 8,80) n=10	25,0 (11,7; 31,6) n=14	11,24 (9,54; 23,54) n=47	17,72 (9,41; 21,20) n=23	20,43 (9,62; 27,31) n=24	2-3=0,019*
p	0,919	0,156	0,540	0,000*	0,008*	0,024*	

Примечание: * — $p < 0,05$, p_{2-3} — различия между женщинами в возрастных группах <65 лет и ≥65 лет, p_{1-4} — различия между женщинами и мужчинами без учета возраста.

следующем разделена в зависимости от возраста: <65 лет и ≥65 лет. Через год оценивались конечные точки — госпитализации по поводу повторного ИМ, нестабильной стенокардии (НС) или хронической СН, острого нарушения мозгового кровообращения, смерть. Также оценивалась комбинированная конечная точка (ККТ), которая представляла собой сумму всех неблагоприятных событий. Оценка конечных точек проводилась методом телефонного контакта.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS 10.0.5 for Windows фирмы SPSS Inc (США). Количественные признаки представлены в виде медианы с межквартильным интервалом. Две независимые группы по количественному признаку

сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни или метода Колмогорова-Смирнова. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости ($p < 0,05$).

Результаты

ККТ оценивалась через 12 мес. у 51 женщины и 142 мужчин. При оценке ККТ установлено, что достоверно чаще сосудистые события возникали у женщин,

и составили 47% случаев, в то время как у мужчин только 33% ($p=0,001$). При распределении пациентов по возрастным группам оказалось, что в группе пациентов ≥ 65 лет количество сосудистых событий за год наблюдения у женщин и мужчин не различалось и составило 45% ($n=31$) и 45% ($n=53$), соответственно, ($p=0,755$). В то же время у пациентов в возрасте <65 лет сосудистые события возникали чаще у женщин, чем у мужчин: 50% ($n=20$) и 25,84% ($n=89$), соответственно, ($p=0,000$).

При оценке отдельных конечных точек отмечено, что женщины в возрасте <65 лет по сравнению с мужчинами в течение года после ОКС госпитализировались достоверно чаще по причине НС — 20% и 12%, соответственно, ($p=0,001$). Достоверные различия по другим конечным точкам у женщин и мужчин отсутствовали. Повторный ИМ у женщин развился в 18% случаев, у мужчин в 12% ($p=0,140$); повторные госпитализации, связанные с прогрессированием хронической СН, у женщин зарегистрированы в 4%, у мужчин в 3% ($p=0,932$). В течение 12 мес. после индексного события умерли по причине сердечно-сосудистых заболеваний 12% женщин и 8% мужчин ($p=0,194$). Острое нарушение мозгового кровообращения было зарегистрировано у 2% женщин.

В настоящем исследовании у женщин и мужчин не было получено достоверных различий уровня СРБ, оцененного на 10-14 сут. ИМ, как при благоприятном, так и при неблагоприятном прогнозах. Концентрация СРБ при благоприятном прогнозе составляла у женщин 11,63 (8,47; 20,70) мг/л, у мужчин — 11,70 (5,47; 19,30) мг/л ($p=0,409$); при неблагоприятном прогнозе — 15,41 (8,62; 19,90) мг/л и 15 (6,99; 17,60) мг/л, соответственно, ($p=0,742$). Проанализировав уровень СРБ у мужчин и женщин с благоприятным и неблагоприятным прогнозами, в зависимости от возраста, гендерные различия не выявлены. Тем не менее, неблагоприятный прогноз ассоциировался с более высокими значениями маркеров воспаления как у мужчин, так и женщин.

При изучении уровней ИЛ-12 у мужчин и женщин в зависимости от прогноза установлено, что у женщин этот показатель оказался выше как у пациентов с благоприятным, так и с неблагоприятным прогнозом (таблица 2): с благоприятным прогнозом в 1,4 раза ($p=0,019$), а в группе с неблагоприятным прогнозом — в 1,6 раз ($p=0,045$). У женщин с неблагоприятным прогнозом уровень ИЛ-12 оказался достоверно выше по сравнению с пациентками с благоприятным прогнозом ($p=0,055$).

Проанализировав уровень ИЛ-12 у мужчин и женщин с благоприятным и неблагоприятным прогнозами, в зависимости от возраста, гендерных различий выявлено не было. Достоверные различия среди других изучаемых маркеров воспаления — ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α , в зависимости от прогноза, возраста и пола отсутствовали (таблица 2).

При определении неоптерина у пациентов с разным годовым прогнозом, оказалось, что у мужчин с неблагоприятным прогнозом уровень неоптерина,

оцененный в госпитальном периоде был достоверно выше — 17,41 (9,52; 20,90) нмоль/л, по сравнению с мужчинами с благоприятным прогнозом — 10,80 (6,53; 10,91) нмоль/л ($p=0,000$). Подобных различий в группе обследованных женщин не выявлено.

При распределении пациентов по возрастным группам обнаружено, что у мужчин независимо от возраста при неблагоприятном прогнозе концентрация неоптерина на 10-14 сут. ИМ была достоверно выше. Таким образом, наиболее высокая концентрация изучаемого биомаркера была характерна для мужчин старшей возрастной группы и при неблагоприятном годовом прогнозе ($p=0,028$) (таблица 2).

У женщин вне зависимости от возраста достоверных отличий концентрации неоптерина у пациентов с различным годовым прогнозом выявлено не было. Однако среди женщин с неблагоприятным прогнозом уровень неоптерина был достоверно выше в старшей возрастной группе по сравнению с более молодыми женщинами ($p=0,019$) (таблица 2).

Обсуждение

Изменения липидного спектра и активация воспалительного процесса развиваются у женщин в среднем за 2-3 года до наступления менопаузы и, возможно сохраняют свою роль в прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. В последние годы ведется поиск новых информативных биологических маркеров, оценка которых позволит, с одной стороны, уточнить механизмы прогрессирования атеросклероза, с другой, повысить эффективность прогнозирования течения заболевания.

Прогнозирование течения постинфарктного периода является важной задачей госпитального этапа ведения пациента и позволяет обосновать адекватные меры медикаментозной и немедикаментозной постгоспитальной реабилитации. Особенности женского организма определяют гендерные различия в характере течения и прогнозе ИБС [5].

Прогноз течения постинфарктного периода в настоящем исследовании оказался у женщин хуже, чем у мужчин: ККТ в течение одного года после ИМ у женщин развивалась в 1,5 раза чаще по сравнению с мужчинами как в целом, так и в возрасте <65 лет. Женщины в возрасте <65 лет достоверно чаще в течение года по сравнению с мужчинами госпитализировались по поводу НС. Полученные данные подтверждаются результатами работы [6], где исследователи доказали, что естественное течение постинфарктного периода у женщин протекает тяжелее, чем у мужчин.

В настоящее время известно >300 факторов риска развития и прогрессирования ИБС, включая как классические — курение, возраст и др., так и новые — гомоцистеинемию, гиперурикемию и др. Основу патогенеза ИМ \uparrow ST представляет окклюзирующий тромбоз коронарной артерии как следствие нестабильности атеросклеротической бляшки. Существен-

ная роль в возникновении нестабильности бляшки в настоящее время отводится воспалению [7, 8]. Ряд исследований доказывает, что для женщин с ОКС без подъема сегмента ST, в отличие от мужчин уровень СРБ имеет большую диагностическую ценность, чем значения классических маркеров некроза — тропонинов, для оценки риска неблагоприятных исходов в течение первого года [3].

Вопреки данным многих исследований о клинической и прогностической ценности концентрации СРБ в плазме крови у пациентов с острыми [9] и хроническими формами ИБС, а также здоровых лиц [10], в представленном исследовании у пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозами не выявлено различий в уровне данного показателя.

Исследования последующих лет продемонстрировали, что помимо СРБ воспалительную реакцию при атеросклерозе можно оценить по концентрации в крови ИЛ, хемокинов, молекул межклеточной адгезии. Использование этих маркеров, помимо СРБ, позволяет более информативно характеризовать различные стороны воспалительного процесса при атеросклерозе [11].

В настоящем исследовании изучена связь средних концентраций факторов воспаления с годовым прогнозом. При неблагоприятном и благоприятном прогнозах определены достоверно более высокие концентрации ИЛ-12 у женщин по сравнению с мужчинами. Уровень ИЛ-12 оказался в 1,4 раза выше у женщин с неблагоприятным, чем с благоприятным прогнозом. Данный факт доказывает, что активность воспалительной реакции, сохраняющейся после перенесенного ИМ, является не только маркером тяжести перенесенного ИМ, но и критерием неблагоприятного прогноза. Среди всех анализируемых показателей воспаления наибольшей диагностической ценностью в определении женщин с высоким риском выявления тяжелого коронарного и последующих осложнений обладает ИЛ-12.

Известно, что эстрогены влияют на уровень цитокинов, обеспечивая альтерацию их экспрессии на уровне

транскрипции и посттранскрипционного этапа; модуляцию экспрессии цитокиновых рецепторов; модификацию эффекта цитокинов на клетки-мишени. Макрофаги и лимфоциты имеют глюкокортикоидные рецепторы, с помощью которых [2] прогестерон оказывает влияние на иммунную систему. На тимоцитах выявлены андрогенные рецепторы, посредством которых андрогены влияют на иммунологические реакции. По-видимому, влияние эстрогенов и прогестерона на провоспалительные цитокины значительно превосходит подобное влияние андрогенов [1].

Участие неоптерина в прогрессировании атеросклероза находит подтверждение и в других источниках литературы. Было показано, что повышенный уровень неоптерина является предиктором кардиоваскулярных событий у пациентов с ИБС [12]. По данным ряда авторов [13], повышенный уровень неоптерина является маркером нестабильности атеросклеротической бляшки. В другом исследовании [14] отмечено, что высокая концентрация неоптерина является независимым предиктором смертности у пациентов даже с незначительными стенозами коронарных артерий. Высказано предположение [15], что неоптерин сам является стимулом для развития воспаления и формирования нестабильности атеросклеротической бляшки.

Заключение

Таким образом, прогноз течения постинфарктного периода у женщин хуже, чем у мужчин. ККТ в течение одного года после ИМ у женщин развивается в 1,5 раза чаще по сравнению с мужчинами, как в целом, так и в возрасте <65 лет. Женщины в возрасте <65 лет достоверно чаще в течение года по сравнению с мужчинами госпитализируются по поводу НС.

Неблагоприятный прогноз у женщин с ИМ↑ST ассоциируется с повышением на 10-14 сут. заболевания концентрации ИЛ-12, у мужчин — неоптерина.

Благодарности. Проект выполнялся с частичной финансовой поддержкой гранта РФФИ № 13-04-02162.

Литература

1. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3 (1): 45-54.
2. Leslee JS, Raffaele B. Women and Ischemic Heart Disease. *JACC* 2009; 54: 1561-75.
3. Spence JD, Pilote L. Importance of sex and gender in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2015; 241(1): 205-7.
4. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, et al. Evaluation of four automated high-sensitive C-reactive protein methods; implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000; 46: 461-8.
5. Raman SV, Sharkey-Toppens TS, Tran T, et al. Iron, inflammation and atherosclerosis risk in men vs. perimenopausal women. *Atherosclerosis* 2015; 241(1): 249-54.
6. Christopher BA, Timothy RW, Paul MR, 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; 32(5): 244-50.
7. Oliveira GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 88-95.
8. Puz P, Lasek-Bal A, Ziąja D, et al. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis. *Arch Med Sci* 2013; 9(2): 254-60.
9. Tousoulis D, Antoniadou C, Stefanadis C. Assessing inflammatory status in cardiovascular disease. *Heart* 2007; 93: 1001-7.
10. Singh SK, Suresh MV, Voleti B, et al. The connection between C-reactive protein and atherosclerosis. *Ann Med* 2008; 40(2): 110-20.
11. Martins TB, Anderson JL, Muhlestein JB, 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: 906-13.
12. Fuchs D, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, et al. The role of neopterin in atherogenesis and cardiovascular risk assessment. *Curr Med Chem* 2009; 16: 4644-53.
13. Ray K, Morrow D, Sabatine AM, et al. Long-term prognostic value of neopterin. A novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2007; 115: 3071-8.
14. Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosin-Sales J, et al. Prognostic value of neopterin levels in treated patients with hypertension and chest pain but without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 627-9.
15. Adachi T, Naruko T, Itoh A, et al. Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilisation in human coronary atherosclerotic lesions. *Heart* 2007; 93: 1537-41.