

Цитокиновый профиль у пациентов с инфарктом миокарда в возрасте 80 лет и старше

Гусакова А.М., Кравченко Е.С., Сыркина А.Г., Огуркова О.Н., Суслова Т.Е.,
Рябов В.В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский Национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. С использованием биоресурсной коллекции исследовать экспрессию цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) >80 лет и установить их взаимосвязь с развитием неблагоприятных исходов.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 59 пациентов >80 лет с острым коронарным синдромом (ОКС). Анализировались клинико-демографические данные, лабораторные показатели, динамика биомаркеров при поступлении в стационар и 7 сут. Оценивались 30-дневные исходы. В зависимости от исходов пациенты были разделены на группы: группа 1 (n=11) — пациенты, умершие в течение 30 дней после ОКС, группа 2 (n=48) — остальные пациенты.

Результаты. Динамическое наблюдение в общей группе показало значимое снижение сывороточных уровней интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на 7 сут. после ОКС, а содержание эотаксина, напротив, увеличивалось. Выявлены ассоциации провоспалительных цитокинов с показателями клинических шкал стратификации риска. В группе с летальным исходом отмечены более высокие уровни ИЛ-10, ИЛ-15, фактора некроза опухоли альфа, моноцитарного хематического белка 1, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, макрофагального колониестимулирующего фактора и N-концевого промозгового натрийуретического пептида на 7 сут. ОКС. Сочетание N-концевого промозгового натрийуретического пептида >1000 пг/мл и ИЛ-15 >25 пг/мл на 7 сут. обладает наибольшей прогностической ценностью для оценки прогноза смерти

пациентов в течение 30 сут. после ОКС с чувствительностью 83,3% и специфичностью 90,6% (площадь под ROC-кривой =0,87).

Заключение. С использованием биоресурсной коллекции и мультиплексной технологии исследована экспрессия цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с ИМ >80 лет. Разработана модель, позволяющая прогнозировать развитие неблагоприятных событий у лиц с ИМ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, пожилые пациенты, старческий возраст, цитокины, хемокины, факторы роста, биоресурсная коллекция.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках темы ФНИ 122020300043-1 НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Поступила 21/08-2025

Рецензия получена 18/09/2025

Принята к публикации 23/09/2025



Для цитирования: Гусакова А.М., Кравченко Е.С., Сыркина А.Г., Огуркова О.Н., Суслова Т.Е., Рябов В.В. Цитокиновый профиль у пациентов с инфарктом миокарда в возрасте 80 лет и старше. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(11):4553. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4553. EDN: NMKHUS

Cytokine profile in patients with myocardial infarction aged 80 years and older

Gusakova A.M., Kravchenko E.S., Syrkina A.G., Ogurkova O.N., Suslova T.E., Ryabov V.V.
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. Using a bioresource collection, to study the expression of cytokines, chemokines, and growth factors in patients with myocardial infarction (MI) aged 80 years and older and to establish their relationship with unfavorable outcomes.

Material and methods. This retrospective study included 59 patients aged 80 years and older with acute coronary syndrome (ACS). Clinical and demographic data, laboratory parameters, and biomarker dynamics at hospital admission and after 7 days were analyzed. Thirty-

day outcomes were assessed. Patients were divided into groups based on outcomes as follows: group 1 (n=11) — patients who died within 30 days after ACS; group 2 (n=48) — the remaining patients.

Results. Follow-up in the overall group revealed a significant decrease in serum levels of interleukin (IL)-6, IL-8, and granulocyte colony-stimulating factor at day 7 after ACS, while eotaxin levels, conversely, increased. Associations between proinflammatory cytokines and clinical risk stratification scores were revealed. In the fatal group, higher levels

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anna@cardio-tomsk.ru

[Гусакова А.М.* — к.ф.н., с.н.с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Кравченко Е.С. — м.н.с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-1235-9956, Сыркина А.Г. — к.м.н., врач функциональной диагностики консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0001-5581-5387, Огуркова О.Н. — к.м.н., н.с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-8397-0296, Суслова Т.Е. — к.м.н., зав. отделением клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-9645-6720, Рябов В.В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329].

Адреса организаций авторов: Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук", ул. Киевская, 111-А, Томск, 634012, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Kievskaya St., 111a, Tomsk, 634012, Russia.

of IL-10, IL-15, tumor necrosis factor-alpha, monocyte chemotactic protein 1, granulocyte colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) were noted at day 7 after ACS. The combination of NTproBNP >1000 pg/ml and IL-15 >25 pg/ml on day 7 has the highest prognostic value for predicting patient mortality within 30 days after ACS, with a sensitivity of 83,3% and a specificity of 90,6% (AUC=0,87).

Conclusion. Using a bioresource collection and multiplex technology, the expression of cytokines, chemokines, and growth factors was studied in patients over 80 years of age with myocardial infarction. A model for predicting unfavorable outcomes in patients with myocardial infarction was developed.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, elderly patients, old age, cytokines, chemokines, growth factors, bioresource collection.

Relationships and Activities. The study was conducted within the Research Project № 122020300043-1 of the Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center.

БРК — биоресурсная коллекция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОСН — острая сердечная недостаточность, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, G-CSF — Granulocyte Colony-stimulating Factor (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), MCP-1 — Monocyte Chemoattractant Protein-1 (моноцитарный хемотактический белок 1), M-CSF — Macrophage Colony-stimulating Factor (макрофагальный колониестимулирующий фактор), NT-proBNP — N-концевой промоэзовой натрийуретический пептид, шкала GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Биоресурсные коллекции в сочетании с клиническими, демографическими, лабораторными и инструментальными данными являются эффективным инструментом для изучения факторов риска и выявления особенностей патофизиологических механизмов прогрессирования и развития неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний.
- Пациенты в возрасте >80 лет представляют группу высокого риска развития осложнений после острого коронарного синдрома (ОКС). Выявление пожилых пациентов с секреторным фенотипом, ассоциированным с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями после ОКС, является актуальным.

Что добавляют результаты исследования?

- С использованием биоресурсной коллекции исследована экспрессия цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с ОКС в возрасте >80 лет и установлена их взаимосвязь с развитием неблагоприятных исходов.
- Полученные результаты позволяют выделить приоритетные группы пациентов, различающиеся по уровню биомаркеров в постинфарктном периоде, и в дальнейшем разработать подходы, направленные на снижение риска осложнений и неблагоприятных исходов у пожилых пациентов с ОКС.

Key messages

What is already known about the subject?

- Bioresource collections, combined with clinical, demographic, and paraclinical data, are an effective tool for studying risk factors and identifying the pathophysiological mechanisms underlying unfavorable outcomes.
- Patients over 80 years of age represent a high-risk group for developing complications after acute coronary syndrome (ACS). Identifying elderly patients with a secretory phenotype associated with adverse cardiovascular events after ACS is relevant.

What might this study add?

- Using a bioresource collection, the expression of cytokines, chemokines, and growth factors in patients over 80 years of age with ACS was studied, and their relationship with unfavorable outcomes was established.
- The obtained results make it possible to identify priority groups of patients differing in the level of biomarkers in the post-infarction period, and to further develop approaches aimed at reducing the risk of complications and unfavorable outcomes in elderly patients with ACS.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая инфаркт миокарда (ИМ), по-прежнему остаются ведущей причиной высокой заболеваемости и преждевременной смерти во всем мире [1]. Согласно отчету Американской кардиологической ассоциации по статистике заболеваний сердца и инсультов за 2024г, заболеваемость ССЗ составляла 35-40% у людей в возрасте от 40 до 60 лет, 77-80% у пациентов в возрасте от 60 до 80 лет и >85% у пациентов >80 лет [2].

Возраст является не только фактором риска развития ССЗ, но и одним из основных предикторов госпитальных и удаленных неблагоприятных исходов после острого коронарного синдрома (ОКС). Пациенты в возрасте ≥ 75 лет составляют ~40% от всех пациентов с ОКС [3] и, согласно данным отечественных исследований, наибольшая доля летальных исходов вследствие ИМ наблюдается в возрастной группе 70-90 лет [4].

Несмотря на широкое применение в клинической практике высокотехнологичных методов ранней реваскуляризации и оптимальной фармакотерапии, пациенты пожилого возраста с ОКС подвержены более высокому риску неблагоприятных исходов [5]. Риск смерти на госпитальном этапе среди пациентов с ОКС увеличивается, в среднем, на 70% на каждые 10 лет увеличения возраста (отношение шансов (OR — odds ratio) 1,70, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,52-1,82) [6, 7]. По данным Lawless M, et al. (2023) смертность у пожилых пациентов с диагнозом ОКС была выше, чем у молодых (в стационаре — 3,7 vs 1,8% ($p<0,001$); через 1 год — 12,8 vs 4,2% ($p<0,001$); в долгосрочной перспективе — 21 vs 6,4% ($p<0,001$) [3]. Отсутствие убедительных доказательств безопасности, эффективности вмешательств и оптимального лечения связано с тем, что лица пожилого и старческого возраста часто исключаются из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ССЗ или недостаточно в них представлены [5, 8-10]. В настоящее время РКИ по оценке пользы инвазивной стратегии у пожилых пациентов с ИМ немногочисленны, а полученные результаты неоднозначны [7, 11-13].

Привлечение пожилых пациентов в РКИ традиционно считается проблематичным. К числу причин относятся: атипичное течение ИМ, высокий риск развития осложнений, распространенность исходной коморбидности и полипрагмазии, старческая астения, когнитивные и функциональные нарушения, распространенность многососудистого поражения, сложная коронарная анатомия и заболевания периферических артерий. Еще одним фактором, обуславливающим гетерогенность данной категории больных, является особенность биомаркерного профиля. Секреторный фенотип, ассоциированный со старением (Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP) заключается в по-

вышенной секреции факторов роста эндотелия сосудов, провоспалительных цитокинов и хемокинов, молекул адгезии, матриксных протеаз и протромботических факторов [14].

Известно, что в ответ на ишемию в миокарде происходят критические изменения на клеточном и молекулярном уровнях. К числу ключевых последствий относится гибель кардиомиоцитов, сопровождающаяся активацией воспалительных клеток и выбросом провоспалительных медиаторов [15, 16]. Изучение ассоциаций биомаркеров с ИМ не только дает представление о молекулярных путях развития заболевания, но и является инструментом диагностики, стратификации риска и идентификации потенциальных терапевтических целей. Биомаркеры также используются в оценке прогноза неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ. Понимание того, какие маркеры лучше всего предсказывают риск у пожилых людей, является первоочередной задачей. Доклинические и клинические данные убедительно продемонстрировали участие и динамическую природу провоспалительных цитокинов при многих заболеваниях сердца; однако данные об уровне цитокинов, хемокинов, факторов роста у пациентов с ОКС старческого возраста, по-прежнему, ограничены.

Мультимаркерная стратегия является наиболее перспективным подходом для *in vitro* диагностики неотложных состояний, выявления особенностей патофизиологических механизмов прогрессирования заболевания и изучения дополнительных факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) [17, 18]. Незаменимым инструментом для этого являются биоресурсные коллекции (БРК) биологического материала, организованные с соблюдением стандартов лабораторной обработки, в сочетании с клиническими, социально-демографическими, лабораторными и инструментальными данными [19]. Таким образом, использование БРК для изучения комплекса биомаркеров, ассоциированного с неблагоприятными ССС у больных с ИМ старшей возрастной группы, является актуальным.

Цель — с использованием БРК НИИ кардиологии Томского НИМЦ исследовать экспрессию цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с ИМ >80 лет и установить их взаимосвязь с развитием неблагоприятных исходов.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках проводимого регистра пациентов ≥ 80 лет с ОКС, госпитализированных в порядке скорой и экстренной помощи в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ с диагнозом ОКС. В одноцентровое ретроспективное исследование включены 59 пациентов. Критерии включения: возраст ≥ 80 лет, клинически установленный

диагноз ОКС на момент госпитализации, согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: острый ИМ 5 типа, перевод пациента из другой больницы с длительностью пребывания в ней >24 ч, отказ пациента от участия в исследовании. У каждого пациента фиксировались основные клинико-демографические характеристики, данные анамнеза, объективного осмотра, лабораторные показатели, проводилась оценка лечебных мероприятий.

Включение пациентов в исследование проводилось после подписи пациентом или его законным представителем информированного согласия на участие в исследовании и согласия на обработку персональных данных. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике. Все методы и процедуры применялись в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации.

Диагностика и лечение ИМ у всех пациентов соответствовали действующим рекомендациям ESC (European Society of Cardiology) по лечению ОКС [9]. Для прогнозирования и стратификации риска смерти на госпитальном этапе использовали шкалу GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), для определения степени левожелудочковой недостаточности — классификацию по Т Killip. Период наблюдения за пациентами составил 1 мес., в течение которого оценивался жизненный статус, получаемое лечение, социальные моменты, собирались и анализировались данные о неблагоприятных событиях и времени их наступления. Конечной точкой являлась смерть от всех причин и смерть от ССЗ. В зависимости от выявленных неблагоприятных исходов пациенты были разделены на две группы: группа 1 ($n=11$) — пациенты, умершие в течение 30 дней после ОКС группы 2 ($n=48$) — остальные пациенты.

В состав БРК Криобанка биологических образцов НИИ кардиологии Томского НИМЦ включались следующие типы биообразцов: цельная кровь; сыворотка крови; плазма крови. Сбор образцов периферической крови проводили при поступлении в стационар (T1) и на 7 сут. ИМ (T2) в условиях процедурного кабинета с использованием вакуумных систем сбора крови с активатором свертывания крови (для получения сыворотки) и антикоагулянтом K₂-ЭДТА (для получения плазмы и цельной крови). Взятие крови, транспортировку в лабораторию биобанка, регистрацию поступивших в биобанк биообразцов и сопроводительной документации, пробоподготовку, аликовтирование, замораживание полученных биообразцов и внесение данных в информационную систему биобанка проводили в соответствии с разработанными стандартными операционными процедурами. Собранные в процессе динамического наблюдения биообразцы размещались на долговременное хранение при температуре -80 °C.

Индивидуальная регистрационная карта включала следующую информацию: демографические характеристики, клинико-анамнестические данные, время возникновения первых симптомов, первого контакта с медицинским персоналом и поступления в стационар; данные лабораторных и инструментальных исследований, данные коронарографии и чрескожного коронарного вмешательства, сведения о тромболитической и лекарственной терапии, клинические исходы в период стационарного лечения. У всех участников исследования было

получено письменное информированное добровольное согласие на помещение их биоматериала в биобанк с последующим использованием в научных целях.

Для количественного анализа цитокинов, хемокинов и факторов роста были использованы замороженные образцы сыворотки крови БРК Криобанка биологических образцов НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Мультиплексный иммуноанализ проводили с использованием системы FLEXMAP 3D® System (Luminex® Corporation) и диагностической панели Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A (HCYTA-60K-PX48). N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-проВНР) определяли тест-системой "NT-проВНР" (Biomedica) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели представлены медианой Ме и интерквартильным размахом [Q25; Q75]. Категориальные показатели представлены в виде относительных (%) значений. Для выявления статистически значимых различий количественных переменных между независимыми группами использовался U-критерий Манна-Уитни. Оценку статистической значимости динамических различий выполняли с помощью критерия Уилкоксона. Категориальные переменные в независимых группах сравнивались с помощью точного теста Фишера. Взаимосвязи между количественными переменными оценивались с использованием коэффициента корреляции Спирмена (R). Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05. Для выявления независимых предикторов смерти был проведен логистический регрессионный анализ. На первом этапе оценивался широкий спектр клинических и лабораторных параметров; в окончательные модели были включены только те переменные, которые продемонстрировали статистическую значимость в однофакторном анализе ($p<0,05$). Для количественной оценки силы ассоциаций были рассчитаны OR с 95% ДИ. Качество модели оценивалось с помощью анализа ROC-кривой.

Исследование проведено с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Медицинская геномика" Томского НИМЦ.

Результаты

Основные демографические, клинико-анамнестические, лабораторные и функциональные характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 1. Подавляющее число больных было женского пола. Более 79% пациентов исследуемой выборки имели избыточную массу тела. Второй ИМ зафиксирован у 23 (39,0%) больных. Медиана по шкале GRACE составила 183,9 [159,0; 201,0] балла. Из 59 пациентов, включенных в исследование, однососудистое поражение коронарных артерий (КА) было выявлено у 28,8% ($n=17$) больных, поражение двух сосудов отмечалось у 23,7% ($n=14$) больных, ≥ 3 у 40,7% ($n=24$). У 6,8% ($n=4$) больных поражение ствола левой КА являлось

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика, лабораторные и инструментальные данные пациентов в общей группе и при различном 30-дневном исходе

Показатель	Общая группа (n=59)	Группа 1 (n=11)	Группа 2 (n=48)	p
Демографические данные				
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	83 [81; 87]	85 [81; 89]	83 [81; 86]	0,425
Женский пол, %	72,9	72,7	72,9	0,628
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	28,0 [25,6; 31,9]	25,4 [22,7; 30,5]	29,2 [26,5; 31,9]	0,054
Факторы риска и сопутствующие заболевания, %				
Гипертония	100	100	100	—
Сахарный диабет	25,4	18,2	27,1	0,426
Инсульт	10,2	18,2	8,3	0,309
Курение	8,5	0	10,4	0,342
Характеристики ИМ				
ИМпST, %	57,6	63,6	56,3	0,461
ИМбпST, %	42,4	36,4	43,7	0,461
Первичный ИМ, %	61	45,5	64,6	0,202
Время от двери до ПМК, мин., Me [Q25; Q75]	180 [102; 409]	300 [116; 1240]	180 [90; 400]	0,316
Инструментальные данные, Me [Q25; Q75]				
САД, мм рт.ст.	134 [117; 146]	143 [119; 146]	130 [115; 144]	0,312
ДАД, мм рт.ст.	76 [68; 86]	70 [65; 86]	77 [70; 86]	0,35
ЧСС, уд./мин	78 [68; 92]	89 [71; 103]	77 [67; 92]	0,143
Фракция выброса, %	50 [42; 59]	45 [42; 56]	50 [42; 60]	0,235
КДО ЛЖ, мл	95 [77; 120]	95 [85; 120]	95 [75; 120]	0,826
КСО ЛЖ, мл	45,5 [34,5; 67]	47 [43; 70]	44 [34; 65]	0,538
Ударный объем, мл	46 [38,5; 54,5]	46 [41; 50]	46 [38; 56]	0,677
Лабораторные данные, Me [Q25; Q75]				
Тропонин I при поступлении, нг/мл	0,23 [0,02; 0,87]	0,70 [0,01; 1,60]	0,17 [0,03; 0,78]	0,471
Гемоглобин, г/л	123 [112; 141]	128 [107; 146]	122 [113; 135]	0,68
Гематокрит, %	36 [32; 41]	39 [31; 43]	36 [33; 39]	0,666
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,3 [7,9; 13,2]	12,4 [10,0; 14,8]	10,1 [7,9; 13,0]	0,213
Креатинин, ммоль/л	111,1 [85,0; 138,1]	133,7 [117,9; 155,2]	104,5 [84,3; 126,5]	0,033
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	42,7 [30,0; 56,0]	35,0 [23,0; 43,0]	43,4 [35,7; 58,8]	0,035
Глюкоза, ммоль/л	8,6 [6,8; 11,1]	9,1 [6,1; 11,7]	8,4 [6,8; 11,1]	0,638

Примечание: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — ИМ с подъёмом сегмента ST, ИМбпST — ИМ без подъёма сегмента ST, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объём левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-sistолический объём левого желудочка, ПМК — первичный медицинский контакт, САД — систолическое АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений.

гемодинамически незначимым. В соответствии с классификацией по Т Killip у 71,2% (n=42) пациентов отмечен 1 класс тяжести острой сердечной недостаточности (СН) при ОКС, у 5,1% (n=3) пациентов — 2 класс, у 23,7% (n=14) пациентов — 3 и 4 классы.

В таблице 2 представлены результаты количественного определения исследованных биомаркеров, измеренных при поступлении в стационар и на 7 сут. ОКС. При сравнительном анализе цитокинового профиля обнаружено значимое снижение сывороточных уровней интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF — Granulocyte Colony-stimulating Factor) на 7 сут. по сравнению с исходным уровнем. Содержание эотаксина, напротив, значимо увеличивалось на 7 сут. после ОКС.

Нами установлены ассоциации G-CSF при поступлении в стационар ($R=0,34$, $p=0,035$) и макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF — Macrophage Colony-stimulating Factor) на этапах T1 и T2 ($R_{T1}=0,34$, $p=0,036$; $R_{T2}=0,35$, $p=0,032$) с риском по шкале GRACE.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь ИЛ-10 с риском по классификации Т. Killip ($R_{T2}=0,36$, $p=0,027$).

У пациентов с ИМ в анамнезе сывороточный уровень эотаксина, ИЛ-6, ИЛ-10, моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1 — Monocyte Chemoattractant Protein-1) и M-CSF был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с первичным ИМ (рисунок 1).

В общей группе пациентов показаны отрицательные корреляционные взаимосвязи фракции

Таблица 2

Концентрации биомаркеров в сыворотке крови пациентов с ИМ, Мe [Q25; Q75]

Показатель, пг/мл	Исходная концентрация (T1)	Концентрация на 7 сут. ИМ (T2)	p
Этаксин	62,35 [48,64; 80,09]	75,51 [51,71; 94,90]	0,016
ИЛ-6	15,74 [5,72; 35,55]	10,53 [6,31; 17,91]	0,025
ИЛ-8	4,78 [3,15; 9,88]	2,51 [1,13; 5,55]	0,001
ИЛ-10	6,67 [1,48; 46,88]	2,14 [0,27; 12,36]	0,351
ИЛ-15	11,08 [6,91; 13,84]	10,77 [7,43; 16,99]	0,094
G-CSF	47,55 [13,19; 111,27]	10,54 [0,21; 38,22]	0,001
M-CSF	37,27 [0,14; 96,43]	33,86 [0,14; 117,59]	0,744
MCP-1	262,44 [178,83; 437,92]	213,63 [172,01; 337,80]	0,328
ФНО- α	24,51 [16,78; 42,21]	29,56 [22,07; 42,82]	0,081
NT-proBNP	418,79 [149,95; 1126,24]	406,09 [176,22; 762,89]	0,350

Примечание: ИЛ — интерлейкин (-6, -8, -10, -15), ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор, MCP-1 — макроцитарный хемотаксический белок 1, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, Me [Q25; Q75] — медиана (интерквартильный размах).

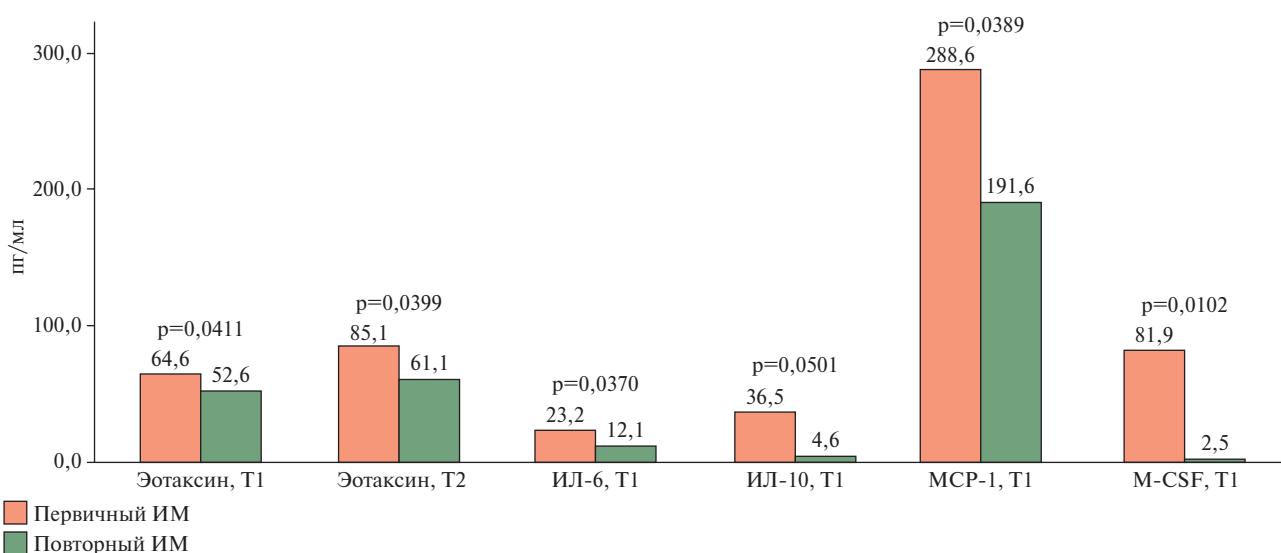


Рис. 1 Концентрации биомаркеров в сыворотке крови пациентов с первичным и повторным ИМ при поступлении в стационар (T1) и на 7 сут. ИМ (T2).

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ИЛ — интерлейкин (-6, -10), M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор, MCP-1 — макроцитарный хемотаксический белок 1.

выброса левого желудочка с сывороточными уровнями NT-proBNP ($R=-0,53$, $p=0,001$), ИЛ-6 ($R=-0,41$, $p=0,011$).

При проведении корреляционного анализа лабораторных данных и результатов мультиплексного исследования в общей группе выявлена взаимосвязь уровня креатинина с содержанием MCP-1 ($p=0,043$) и M-CSF ($p=0,031$); скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с уровнем NT-proBNP ($p=0,021$) и ИЛ-6 ($p=0,026$); содержания лейкоцитов с G-CSF ($p=0,015$), ИЛ-6 ($p=0,006$), ИЛ-10 ($p=0,014$); общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности с MCP-1 ($p=0,036$ и $p=0,013$).

Была оценена взаимосвязь между уровнем циркулирующих воспалительных цитокинов и клиническими исходами в обследованной когорте пациентов.

Через 30 дней после ИМ общая летальность среди пациентов составила 18,6%. Для дальнейшего исследования пациенты были разделены на две группы: группа 1 ($n=11$) — пациенты с 30-дневной летальностью; группа 2 ($n=48$) — остальные пациенты. Характеристика пациентов в исследуемых группах представлена в таблице 1. Пациенты группы 1 отличались высоким уровнем креатинина, низкой СКФ, более частым назначением низкомолекулярного гепарина и петлевых диуретиков, наблюдалась тенденция к увеличению индекса массы тела, однако данные не достигли статистической значимости; по всем остальным анализируемым параметрам, включая анамнестические данные и клиническое состояние, группы пациентов были сопоставимы ($p>0,05$) (таблица 1).

Таблица 3

Концентрации исследованных биомаркеров в сыворотке крови пациентов при поступлении в стационар (T1) и на 7 сут. ИМ (T2), Me [Q25; Q75]

Показатель, пг/мл	Группа 1 (n=11)	Группа 2 (n=48)	p
Этаксин, T1	75,88 [63,66; 127,42]	60,74 [48,01; 77,06]	0,200
Этаксин, T2	106,42 [63,39; 126,26]	74,07 [51,06; 94,71]	0,238
ИЛ-6, T1	82,69 [16,71; 162,92]	12,53 [5,71; 29,48]	0,097
ИЛ-6, T2	52,82 [25,24; 142,42]	8,77 [5,20; 14,83]	0,014
ИЛ-8, T1	11,00 [3,85; 88,77]	4,73 [3,05; 8,65]	0,123
ИЛ-8, T2	9,46 [2,54; 18,49]	2,30 [1,06; 5,09]	0,024
ИЛ-10, T1	29,32 [0,41; 280,41]	0,015 [0,008; 5,44]	0,062
ИЛ-10, T2	23,39 [0,04; 56,29]	0,009 [0,006; 0,84]	0,006
ИЛ-15, T1	22,06 [13,84; 26,96]	9,62 [6,67; 13,42]	0,006
ИЛ-15, T2	23,43 [16,57; 44,83]	8,59 [7,04; 14,96]	0,004
G-CSF, T1	153,62 [97,36; 642,48]	35,00 [12,85; 94,65]	0,036
G-CSF, T2	43,54 [27,46; 214,75]	10,32 [0,19; 26,01]	0,036
M-CSF, T1	190,61 [18,79; 450,04]	28,55 [0,11; 90,96]	0,048
M-CSF, T2	268,28 [117,59; 458,57]	9,97 [0,13; 64,05]	0,007
MCP-1, T1	545,96 [308,31; 1150,00]	247,14 [173,52; 349,39]	0,030
MCP-1, T2	532,69 [335,87; 1480,00]	202,07 [161,95; 267,55]	0,001
ФНО- α , T1	52,13 [35,96; 79,89]	22,59 [14,45; 37,57]	0,013
ФНО- α , T2	58,02 [29,87; 102,35]	26,77 [21,36; 39,86]	0,018
NT-proBNP, T1	1010,14 [318,37; 1654,91]	313,78 [146,63; 986,58]	0,258
NT-proBNP, T2	1372,27 [762,89; 1859,50]	378,21 [166,30; 596,42]	0,030

Примечание: ИЛ — интерлейкин (-6, -8, -10, -15), ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок 1, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, Me [Q25; Q75] — медиана (интерквартильный размах).

Таблица 4

Сравнительный анализ моделей бинарной логистической для оценки прогноза смерти пациентов в течение 30 сут. после ОКС

Показатель, пг/мл	OR (95% ДИ)	p	p модели	Чувствительность/ AUC специфичность, %
Модель 1				
NT-proBNP, T1	1,001 (1,000-1,002)	0,151	0,001	66,7/100 0,81
M-CSF, T1	1,012 (1,002-1,022)	0,015		
Константа	-3,964	0,001		
Модель 2				
NT-proBNP, T2	1,002 (1,000-1,004)	0,041	0,001	83,3/96,9 0,83
M-CSF, T2	1,006 (1,001-1,012)	0,032		
Константа	-4,517	0,002		
Модель 3				
NT-proBNP, T1	1,001 (1,000-1,002)	0,206	0,002	33,3/96,9 0,86
ИЛ-15, T1	1,168 (1,018-1,340)	0,027		
Константа	-4,675	0,001		
Модель 4				
NT-proBNP, T2	1,002 (1,000-1,004)	0,097	0,001	83,3/98,9 0,87
ИЛ-15, T2	1,179 (1,014-1,372)	0,033		
Константа	-6,278	0,003		

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИЛ-15 — интерлейкин 15, ОКС — острый коронарный синдром, AUC — Area Under the ROC Curve (площадь под кривой), M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, OR — odds ratio (отношение шансов).

Сравнительная оценка цитокинового профиля в группах 1 и 2 представлена в таблице 3. В группе 1 наблюдалась повышенная экспрессия провоспали-

тельных цитокинов ИЛ-15, ФНО- α , MCP-1, факторов роста G-CSF и M-CSF на этапах T1 и T2. На 7 сут. ОКС сывороточный уровень ИЛ-6, -8, -10

и NT-proBNP был выше у пациентов с зарегистрированными летальными исходами.

Нами были построены четыре модели бинарной логистической регрессии для выявления комбинации статистически значимых факторов, ассоциированных с прогнозом смерти в течение 30 дней после ОКС у пациентов старческого возраста (таблица 4).

Все модели включали уровень NT-proBNP, отражающий степень выраженности сердечной дисфункции, а в качестве второго компонента — либо маркер макрофагальной активации M-CSF, либо провоспалительный цитокин ИЛ-15, определяемые как при поступлении в стационар, так и на 7 сут. ОКС. Модели, включающие показатели на 7 сут., продемонстрировали более высокие значения чувствительности и специфичности по сравнению с моделями, построенными на основании исходных данных. Включение провоспалительного цитокина ИЛ-15 в качестве второго предиктора позволило повысить прогностическую значимость модели по сравнению с использованием M-CSF. Особенностью высокой диагностической ценностью отличалась модель, основанная на сочетании NT-proBNP и ИЛ-15 на 7 сут. ОКС, которая обеспечила максимальные показатели специфичности и чувствительности, а также наибольшую площадь под ROC-кривой (AUC), что подчеркивает важность динамического наблюдения за данными биомаркерами.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования представляют собой профиль цитокинового, хемокинового ответа на ОКС у пациентов старческого возраста на разных этапах ИМ.

Полученные результаты демонстрируют выраженное увеличение концентрации биомаркеров при поступлении в стационар: медианные значения эотаксина, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, G-CSF, M-CSF и ФНО- α были выше установленных референсных интервалов, полученных Сушенцевой Н. Н. и др. (2022) при анализе биоматериала из репозитория биобанка СПб ГБУЗ "Городская больница № 40" у пациентов с ССЗ в возрасте >65 лет [20]. Кроме того, установлено, что диапазон концентраций ИЛ-8, ИЛ-15, G-CSF, MCP-1 и ФНО- α в первые сутки ОКС у пациентов старческого возраста соответствует результатам, определенным в крови умерших пациентов с ПЦР (полимеразно-цепная реакция)-подтвержденным COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) [21]. Мы показали, что у пациентов старческого возраста ОКС сопровождается значительно более высокими уровнями про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Наблюданное повышение цитокина ИЛ-6, возможно, связано с нестабильностью атеросклеротиче-

ской бляшки и свидетельствует о высоком провоспалительном потенциале крови. В проведенном ранее исследовании уровни циркулирующего ИЛ-6 были повышены как при поступлении, так и через 72 ч после ИМ по сравнению с контрольной группой [22].

Повышенные уровни ИЛ-10 в настоящей работе могут указывать на активацию компенсаторных противовоспалительных механизмов. Как известно, ИЛ-10 играет ключевую роль в модуляции иммунных ответов посредством регуляции активности клеток Th1, моноцитов и макрофагов, а также подавления экспрессии таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-1 β , ИЛ-6 [23].

Индукция хемокинов, включая ИЛ-8, происходит при постинфарктном воспалительном ответе. Сообщалось, что в первые сутки поступления в стационар у больных ИМ регистрировалось повышение уровня ИЛ-8 [24]. Схожие результаты были получены и в настоящем исследовании.

Медианные значения ИЛ-15 при поступлении в стационар в настоящем исследовании были выше установленного референсного значения 0,00 (0; 0,02) пг/мл [20]. Схожие данные были получены в работе Gokkusu C, et al. (2010), где уровни ИЛ-15 в сыворотке крови были значительно выше у пациентов как с ОКС, так и со стабильным течением ИБС по сравнению с лицами контрольной группы [25].

G-CSF, вырабатываемый в зоне ИМ, играет важную роль в стимуляции пролиферации и дифференцировки нейтрофилов из моноцитов [22]. Нами установлено, что уровень G-CSF у пациентов с ИМ старческого возраста превышал установленные референсные значения 23,22 (0; 26,47) пг/мл [20].

Полученные нами результаты показали, что уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови претерпевают значимые динамические изменения. В обзоре Smykiewicz P, et al. (2018) сообщается, что экспрессия провоспалительных цитокинов увеличивается на протяжении всей жизни человека, и это увеличение коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью. Авторы утверждают, что повышенные концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов являются не только маркерами хронического слабовыраженного воспаления, но также отражают важную патофизиологическую связь между сердечно-сосудистым здоровьем и старением [26].

По данным настоящего исследования среди пациентов с ОКС старческого возраста преобладают женщины (72,9%), что может быть обусловлено увеличением доли женского населения среди лиц >65 лет. Полученные результаты согласуются с выводами европейских регистров, демонстрирующих среди пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST >75 лет больший процент женщин в сравнении с более молодыми пациентами с аналогичным типом ИМ — 47,2 и 22,7%, соответственно [27].

Анализ полученных нами данных показал, что уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и G-CSF в сыворотке крови больных ОКС статистически значимо снижался на 7 сут. ИМ. В публикации Hamzic-Mehmedbasic A (2016) многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что сывороточный ИЛ-6 является независимым фактором риска смерти у пациентов с ОКС в возрасте $65,5 \pm 11,6$ лет (HR — hazard ratio (отношение рисков) = 61,7, 95% ДИ: [2,1-1851,0], $p=0,018$) [28].

Результаты динамического наблюдения показали значимое увеличение уровня эотаксина на 7 сут. ОКС. В исследовании Кравченко Е. С. и др. (2023) показана взаимосвязь высоких концентраций эотаксина с повышенным сердечно-лодыжечным сосудистым индексом у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, на основании чего предложено рассматривать эотаксин как фактор, связанный с атерогенезом и сосудистым старением [29].

Применение шкалы риска развития неблагоприятных исходов во время госпитализации у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST позволяет оценить риск смерти, нефатального рецидива ИМ, и может использоваться у пациентов при любой тактике реперфузии миокарда. По результатам настоящего исследования, ОКС уровень G-CSF и M-CSF при поступлении были прямо взаимосвязаны с риском по шкале GRACE.

Нами установлено, что увеличение класса по Killip T при ОКС у пациентов в возрасте >80 лет сопровождалось статистически значимым повышением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($p<0,05$). Cäruntu F, et al. (2021) был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, в котором класс по T Killip ≥ 3 ($p<0,001$), вместе с возрастом ≥ 80 лет ($p<0,001$) и фракцией выброса левого желудочка $<40\%$ ($p<0,001$) были независимыми предикторами внутрибольничных летальных исходов у пациентов с острым ИМ [30].

В настоящем исследовании у пациентов с повторным ИМ показаны сниженные уровни ИЛ-6, ИЛ-10, MCP-1, M-CSF и эотаксина, что может потенциально указывать на истощение продукции и секреции цитокинов вследствие длительной иммунной активации и хронического воспаления, характерных для повторных коронарных событий. Ранее Шальновой С. А. и др. (2022) было показано влияние ИМ в анамнезе на развитие фатальных и нефатальных ССС у лиц с ИМ [31]. Слабовыраженное воспаление, сохраняющееся после ИМ, так называемый остаточный воспалительный риск, может влиять на исход заболевания.

Известно, что высокое содержание NT-proBNP ассоциируется с неблагоприятным ранним и отдаленным прогнозом ИМ [32]. При этом увеличение уровня NT-proBNP при ИМ может определяться

не только тяжестью СН, но и рядом других причин, влияющих на формирование миокардиальной дисфункции и отдаленный прогноз острой коронарной катастрофы [33]. Weber M, et al. (2008) показано, что у пациентов с ОКС уровни NT-proBNP предоставляют независимую прогностическую информацию о риске смерти независимо от уровня тропонина [34]. Так, у пациентов с отрицательным результатом теста на тропонин Т, умерших в период наблюдения, были выявлены более высокие исходные медианные значения NT-proBNP (2047 [209-3906] vs 154 [59-407] пг/мл; $p<0,001$) по сравнению с выжившими пациентами. В настоящем исследовании в группе пациентов с зарегистрированными летальными исходами показано значимое увеличение уровня NT-proBNP на 7 сут. госпитализации: 1372,27 [762,89; 1859,50] vs 378,21 [166,30; 596,42] пг/мл в группе без неблагоприятных событий ($p=0,030$).

Исследования про- и противовоспалительных факторов на основе мультиплексных панелей позволяют не только измерить большое количество лабораторных биомаркеров, но и выявить различные патогенетические механизмы, лежащие в основе прогрессирования атеросклероза, а также течения ИМ в разные периоды [17, 18]. Однако малоизученным остается вопрос о прогностических уровнях данных биомаркеров у лиц >80 лет. Большинство исследований, в которых изучался риск ИБС у пожилых людей, были относительно непродолжительными. Используемые на данный момент прогностические шкалы неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ учитывают возраст пациентов, но не отражают их гериатрический статус и уровень концентрации биомаркеров. По мнению Abo-Aly M, et al. (2023), добавление воспалительных и иммунных параметров в модели клинического прогнозирования позволит повысить их точность [35].

Одной из важных задач настоящей работы было изучение прогностического значения цитокинового статуса у больных с благоприятным и неблагоприятным исходом ОКС. В исследовании впервые продемонстрирована возможность выявления неблагоприятного исхода в течение 30 дней после ИМ с использованием провоспалительного цитокина ИЛ-15 и NT-proBNP, отражающего степень выраженности сердечной дисфункции. По результатам работы была выбрана модель логистической регрессии и проведен ее ROC-анализ, который продемонстрировал высокие значения чувствительности и специфичности для выявления негативного прогноза в течение 30 дней после ИМ у пациентов старческого возраста.

Ограничения исследования. Основным ограничением настоящего исследования является небольшая численность выборки, ретроспективный и одноцентровый дизайн, что может ограничивать трансляцию результатов на более широкие популяции.

Заключение

Полученные данные дают новое представление о про- и противовоспалительном статусе пациентов старческого возраста с ОКС и подчеркивают важность выявления пожилых пациентов с секреторным фенотипом, ассоциированным с неблагоприятными ССС после ОКС.

Разработанная прогностическая модель позволяет на 7 сут. развития ОКС прогнозировать с большой

долей вероятности развитие неблагоприятных событий у лиц с ИМ пожилого и старческого возраста.

Полученные результаты могут позволить более дифференцированно подходить к лечению пожилых пациентов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках темы ФНИ 122020300043-1 НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Литература/References

1. Ryabov VV, Vyshlov EV, Alekseeva YV, et al. Fundamental and clinical problems of acute myocardial infarction. Tomsk: Cardiology Research Institute, 2021. p. 170. (In Russ.) Рябов В. В., Вышлов Е. В., Алексеева Я. В. и др. Фундаментальные и клинические проблемы острого инфаркта миокарда. Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2021. с. 170. ISBN: 9785604274590.
2. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. Circulation. 2024;149(8):e347-e913. doi:10.1161/CIR.0000000000001209.
3. Lawless M, Damluji A, Dirjyantyo VJ, et al. Differences in treatment and clinical outcomes in patients aged ≥ 75 years compared with those aged ≤ 74 years following acute coronary syndromes: a prospective multicentre study. Open Heart 2023;10:e002418. doi:10.1136/openhrt-2023-002418.
4. Samorodskaya IV, Chernyavskaya TK, Kakorina EP, et al. Ischemic heart disease: medical certificate of cause of death analysis. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(1):4637. (In Russ.) Самородская И. В., Чернявская Т. К., Какорина Е. П. и др. Ишемические болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1):4637. doi:10.15829/1560-4071-2022-4637.
5. Sinclair H, Batty JA, Qiu W, Kunadian V. Engaging older patients in cardiovascular research: observational analysis of the ICON-1 study. Open Heart. 2016;3(2):e000436. doi:10.1136/openhrt-2016-000436.
6. Butuhanova IS, Sodnomova LB. Problems of diagnosis and treatment of acute coronary syndrome in elderly and senile age. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016;(3):12-9. (In Russ.) Бутуханова И. С., Содномова Л. Б. Проблемы диагностики и лечения острого коронарного синдрома в пожилом и старческом возрасте. Современные проблемы науки и образования. 2016;(3):12-9.
7. Veerasamy M, Edwards R, Ford G, et al. Acute coronary syndrome among older patients: a review. Cardiol Rev. 2015;23(1):26-32. doi:10.1097/CRD.0000000000000016.
8. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. NEJM. 2019;381: 1411-21. doi:10.1056/nejmoa1907775.
9. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. Acute Cardiovasc Care. 2024;13(1):55-161. doi:10.1093/ehjacc/zuad107.
10. Biscaglia S, Guiducci V, Escaned J, et al. Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2023;389(10):889-98. doi:10.1056/NEJMoa2300468.
11. Duplyakova PD, Pavlova TV, Duplyakov DV. Analysis of outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction aged 90 years and older: a single center experience. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(4S):5706. (In Russ.) Дуплякова П. Д., Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Анализ исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в возрасте 90 лет и старше — опыт одного центра. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4S):5706. doi:10.15829/1560-4071-2023-5706.
12. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. Cardiovasc Res. 2005; 66(2):265-275. doi:10.1016/j.cardiores.2004.12.026.
13. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
14. Stoicescu L, Crișan D, Morgovan C, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Pathophysiological Mechanisms behind the Clinical Phenotypes and the Therapeutic Approach. Int J Mol Sci. 2024;25(2):794. doi:10.3390/ijms25020794.
15. Matter MA, Paneni F, Libby P, et al. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. Eur Heart J. 2024;45(2):89-103. doi:10.1093/eurheartj/ehad486.
16. Ryabov V, Samoilova Y, Gombozhapova A, et al. Associations Between Plasma Levels of NLRP3 Protein, Interleukin-1 Beta and Features of Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. J Pers Med. 2024;14(11):1103. doi:10.3390/jpm14111103.
17. Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Mayr M, et al. Proteomics and lipidomics in atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction. Eur Heart J. 2023;44(18):1594-607. doi:10.1093/eurheartj/ehad161.
18. Eggers KM, Lindhagen L, Baron T, et al. Sex-differences in circulating biomarkers during acute myocardial infarction: An analysis from the SWEDHEART registry. PLoS ONE. 2021;16(4): e0249830. doi:10.1371/journal.pone.0249830.
19. Gusakova AM, Kravchenko ES, Suslova TE, et al. Biobanks in cardiovascular disease research. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(11):4170. (In Russ.) Гусакова А. М., Кравченко Е. С., Суслова Т. Е. и др. Биобанки в исследованиях сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(11):4170. doi:10.15829/1728-8800-2024-4170.
20. Sushentseva NN, Popov OS, Apalko SV, et al. Biobank as a source of samples for determination of concentration reference ranges for cytokines, chemokines and growth factors circulating in the blood. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(11):3396. (In Russ.) Сушенцева Н. Н., Попов О. С., Апалько С. В. и др. Биобанк как источник образцов для определения референтных интервалов концентраций циркулирующих в крови цитокинов, хемокинов и факторов роста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(11):3396. doi:10.15829/1728-8800-2022-3396.

21. Arsentieva NA, Liubimova NE, Batsunov OK, et al. Predictive value of specific cytokines for lethal COVID-19 outcome. *Rus J Infect Immun.* 2022;12(5):859-68. doi:10.15789/2220-7619-PVO-2043.
22. Zhang H, Dhalla NS. The Role of Pro-Inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(2):1082. doi:10.3390/ijms25021082.
23. Lobo-Silva D, Carriche GM, Castro AG, et al. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *J Neuroinflamm.* 2016;13(1):297. doi:10.1186/s12974-016-0763-8.
24. Rajappa M, Sen SK, Sharma A. Role of pro-/anti-inflammatory cytokines and their correlation with established risk factors in South Indians with coronary artery disease. *Angiology.* 2009; 60(4):419-26. doi:10.1177/0003319708321101.
25. Gokkusu C, Aydin M, Ozkok E, et al. Influences of genetic variants in interleukin-15 gene and serum interleukin-15 levels on coronary heart disease. *Cytokine.* 2010;49(1):58-63. doi:10.1016/j.cyto.2009.09.004.
26. Smykiewicz P, Segiet A, Keag M, et al. Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system. *Mech Ageing Dev.* 2018;175:35-45. doi:10.1016/j.mad.2018.07.006.
27. Dorobanțu M, Câlmâc L, Bogdan A, et al. Particularities in coronary revascularization in elderly patients presenting with ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI). *Cor Vasa.* 2014; 56(4): e342-7. doi:10.1016/j.crvasa.2014.06.005.
28. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory Cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events. *Med Arch.* 2016;70(4): 252-5. doi:10.5455/medarh.2016.70.252-255.
29. Kravchenko ES, Suslova TE, Kologrivova IV, et al. Eotaxin and cardio-ankle vascular index in patients with high and very high cardiovascular risk. *Medical Immunology.* 2023;25(4):971-6. (In Russ.) Кравченко Е. С., Суслова Т. Е., Кологривова И. В. и др. Эотаксин и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Медицинская иммунология.* 2023;25(4):971-6. doi:10.15789/1563-0625-EAC-2768.
30. Căruntu F, Bordejevic DA, Buz B, et al. Independent predictors of in-hospital and 1-year mortality rates in octogenarians with acute myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(2):489-97. doi:10.31083/j.rcm2202056.
31. Shalnova SA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(6):4952. (In Russ.) Шальнова С. А., Драпкина О. М., Куценко В. А. и др. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(6):4952. doi:10.15829/1560-4071-2022-4952.
32. Barbarash OL, Usoltseva EN, Shafranskaya KS, et al. N-terminal brain natriuretic propeptide as a marker of multifocal atherosclerosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2012;(3):12-8. (In Russ.) Барбараши О. Л., Усольцева Е. Н., Шафранская К. С. и др. Возможность использования п-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал.* 2012;(3):12-8. EDN: OYIKLH.
33. Ruda MY, Shakhnovich RM, Shreyder EV. Prognostic influence of inflammation markers and NT-proBNP indifferent ACS management strategies. *Cardiology bulletin.* 2008;2(3):44-52. (In Russ.) Руда М. Я., Шахнович Р. М., Шрейдер Е. В. Прогностическое влияние маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с ОКС. *Кардиологический вестник.* 2008;2(3):44-52.
34. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. N-terminal 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. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.054.
35. Abo-Aly M, Shokri E, Chelvarajan L, et al. Prognostic significance of activated monocytes in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11342. doi:10.3390/ijms241411342.