

Прогностическое значение функциональных и иммунологических изменений при остром коронарном синдроме

Н.Ф. Радова, Б.А. Сидоренко, А.В. Караулов

ФГУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УД Президента РФ

Prognostic value of functional and immunological changes in patients with acute coronary syndrome

N.F. Radova, B.A. Sidorenko, A.V. Karaulov

Central clinical hospital and Polyclinic UD of President RF

Аннотация

Обследовано 39 больных острым коронарным синдромом (ОКС) и 10 больных стабильной стенокардией. Для оценки и сопоставления клинических, инструментальных и иммунологических показателей группа наблюдения была разделена на подгруппы: острый инфаркт миокарда и ранняя постинфарктная стенокардия (n=19), постинфарктный кардиосклероз с нестабильной (n=20) или стабильной (n=10) стенокардией. Общий итог оценки функциональных показателей работы сердца и иммунного статуса обследованных больных состоит в том, что: у больных, имевших повторные коронарные события, достоверно чаще ($p < 0,05\%$) выявлялась низкая фракция выброса левого желудочка $< 45\%$, снижение показателей ВРС – SDNN и TI и нарушения иммунного статуса - увеличение уровней экспрессии CD50⁺ лимфоцитов и снижение CD95⁺ нейтрофилов.

Ключевые слова

Иммунный статус, коронарный синдром

Острый коронарный синдром занимает ведущее место в структуре сердечно-сосудистой смертности. Его составляющими является не только собственно крупноочаговый инфаркт миокарда, но и все проявления дестабилизации течения ишемической болезни сердца (ИБС). В интересах клинической практики актуально раннее распознавание симптомокомплекса предвестников неблагоприятного прогноза. Примерно у 75 % больных развитию инфаркта миокарда предшествует нестабильная стенокардия. С другой стороны, среди больных нестабильной стенокардией смертность в течение года составляет 9-12%, а у 12-14% - развивается нефаталь-

Summary

The article is devoted to the problem of prognostic value of functional and immunological changes in patients with acute coronary syndrome. We have investigated 39 patients with acute coronary syndrome and 10 patients with stable angina (control group). The patients with ACS had higher level of CD-50+lymphocytes and decrease CD95+ neutrophiles compared to patients with stable angina. The low ejection fraction ($< 45\%$) and decrease of heart rate variety (SDNN and TI) were observed more frequently in patients with repeat cardiac event.

Key words

Immunological changes, acute coronary syndrome

ный инфаркт миокарда. ИБС – многофакторная болезнь, при которой только комбинация различных методов диагностики может обеспечить наиболее полное представление о больном. Важно своевременно дифференцировать больных, имеющих повышенный риск неблагоприятного исхода заболевания.

Для стратификации риска используются сопоставимые по информативности и значимости факторы риска, разрабатываются различные прогностические модели и комбинации тестов с использованием неинвазивных и других методов [1-6]. За последние годы выявлены существенные взаимосвязи между вегетативной не-

рвной системой и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая внезапную сердечную смерть [7-10]. Анализ variability ритма сердца (BPC), обладающей независимой прогностической ценностью в определении риска смерти, особенно у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), наиболее информативный неинвазивный метод количественной оценки экстракардиальной регуляции и степени вегетативного дисбаланса [2, 4, 11, 12].

Данные о решающей роли воспаления в патофизиологии ОКС [13-18] являются отправной точкой для изучения иммунных реакций, обусловленных, с одной стороны местным воспалительным процессом, с другой – сохраняющейся иммуновоспалительной реакцией, развивающейся в ответ на повреждающее действие дислипидемии и других факторов риска. Сегодня роль иммунной системы в атерогенезе представляется очевидной [19, 21-24]. В процессе атерогенеза иммунная система выступает, с одной стороны, как индуктор воспаления в стенке артерии, а с другой стороны, повреждение сосудов приводит к различным изменениям в иммунной системе, выявление которых имеет несомненную прогностическую ценность. Так, увеличение уровней растворимых молекул адгезии (sICAM-1) многими авторами расценивается как воспалительный фактор в патогенезе ишемии миокарда и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом заболевания, а также может служить маркером повышенного сердечно-сосудистого риска и дестабилизации при ОКС [25-31]. Для понимания процессов дестабилизации ИБС не менее важны данные о том, что изменения апоптотической гибели лимфоцитов и нейтрофилов, вызывая нарушения регуляции иммунного ответа, могут оказывать влияние на атерогенез и вызывать нестабильность в развитии ИБС [32-34]. Несмотря на важность этих факторов они также изучены недостаточно.

Все изложенное выше определило актуальность проблемы и послужило предпосылкой для проведения настоящего исследования. Цель работы состояла в том, чтобы оценить функциональное состояние сердца, особенности иммунного статуса и прогноз у больных ОКС.

Материал и методы

В исследование включено 49 больных (37 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 40 до 75 лет (в среднем $65 \pm 9,0$ лет). Критерием включения в исследование было наличие Q-инфаркта миокарда – острого или перенесенного в течение предыдущих 12 месяцев.

39 больных с диагностированным острым коронарным синдромом: 19 из них с острым Q-инфарктом миокарда передней или задней локализации и клиникой ранней постинфарктной стенокардии, подтвержденный инструментально – лабораторными методами, 20 больных с нестабильной стенокардией (НС). В контрольную группу вошло 10 больных стабильной стенокардией (СС) II – III ФК. Всем больным (с ОИМ – на 4-10 сутки) проводился общий и биохимический анализы крови, оценивалась тромбоэластограмма, исследовался иммунный статус, проводилась функциональная диагностика состояния сердца при ХМ ЭКГ, анализ показателей суточной BPC и ЭхоКГ.

Все больные получали аспирин, нитраты, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ и мочегонные (по показаниям), проводилась антикоагулянтная терапия.

При 24-часовом мониторинге ЭКГ на приборе « Delmar Avioniq » США оценивали среднюю ЧСС, нарушения ритма, проводимости и динамики сегмента ST с определением количества и продолжительности эпизодов ишемических изменений сегмента ST .

Анализ показателей variability ритма сердца проводился при мониторинге ЭКГ и АД в течение 24 часов на полифункциональной системе « Cardio Tens » фирмы « Meditech », Венгрия. Для оценки последовательности синусовых сердечных сокращений рассчитывались следующие показатели: а) средняя длительность интервалов N-N (R-R), б) стандартное отклонение интервалов N-N – SDNN(мс), в) HRV triangular – триангулярный индекс, SDNN и HRV triang. – статистические показатели, характеризующие BPC в целом, г) мощность высокочастотных дыхательных волн (HF), используемых в качестве маркера вагальных и низкочастотных (LF), преимущественно симпатических вазомоторных механизмов саморегуляции, д) LF/HF- отношения мощностей (параметр, получаемый после выполнения быстрого преобразования Фурье) для определения соотношения симпатических и вагусных влияний на синусовый ритм.

Оценка локальной и глобальной сократимости миокарда, расчет ФВ проводились при ЭхоКГ исследовании на аппарате Sonos 2500 (« Hewlett-Packard » США) с помощью датчика с переменной частотой 2,0/2,5 МГц и на аппарате Sonos 5500 (« Hewlett-Packard » США) с помощью датчика S4 по стандартной методике с учетом рекомендаций, предложенных Амери-

канской Ассоциацией Эхокардиографистов (N.D. Schiller с соавт 1989).

При исследовании иммунного статуса (ИС) наряду с общепринятыми показателями с расчетом количества лейкоцитов, нейтрофилов, числа Т- и В-лимфоцитов, нами изучалась фенотипическая структура клеток иммунной системы. Полученные результаты больных ОКС и СС сравнивались с показателями контрольной группы 15 здоровых лиц (без ИБС) соответствующей возрастной категории.

Для изучения состояния клеточного иммунитета и апоптоза брали 15 мл крови из локтевой вены в пробирку с гепарином (из расчета 15 – 20 ЕД/мл крови). Лейкоциты периферической крови выделяли осаждением в 3% растворе желатина. Затем проводилась 3-кратная отмывка фосфатно-солевым буфером (рН 7,4). В каждом случае подсчитывали процент погибших клеток, который составлял, как правило, 2 - 5%. Анализ клеточной гибели выполнялся несколькими методами: с помощью витальной окраски трипановым синим, а также акридиновым оранжевым и этидиум бромидом. Определение процента погибших клеток (1) проводилось на инвертированном микроскопе «Orton» (Голландия) при увеличении 12х20 и при увеличении 10х100 в ультрафиолетовом свете (2), при этом окрашенные клетки этидиум бромидом, который, являясь флуоресцентным красителем, связывается с ДНК погибших клеток, оценивались как мертвые. Для иммунофенотипирования использовали моноклональные антитела (МКА) производства НПЦ «Медбиоспектр». При постановке непрямой реакции иммунофлуоресценции использовали баранью антисыворотку против иммуноглобулинов мыши, меченую FITC («Медбиоспектр»), предварительно несколько раз адсорбированную лейкоцитами человека для исключения неспецифического связывания.

Методом непрямой реакции поверхностной иммунофлуоресценции полученные фиксированные пробы анализировали на лазерном проточном цитофлуориметре FACS vantage («Becton Dickinson», США) и определяли экспрессию антигена CD3 зрелых Т-клеток, антигена CD4 Т-хелперов, антигена CD8 Т-супрессоров, антигена CD16 естественных киллеров, антигена CD25 против рецептора интерлейкина-2, антигена CD 71 (рецептор трансферрина), антигенов CD11b (М-цепь интегрин CD11b/18С3b_i-рецептор 3 компонента комплемента) CD 50 (молекула адгезии ICAM 3), а также Fas - антиген, опосредующий апоптоз (CD 95). Реак-

цию иммунофлуоресценции ставили следующим образом: по 400 000 клеток с доведением общего объема до 200 мкл фосфатно-солевым буфером с азидом натрия центрифугировали на холоду в течение 10 мин при 1000 об/мин, супернатант удаляли, а осадок ресуспендировали в том же объеме среды и добавляли 20 мкл соответствующих мКАТ, инкубацию вели 30 мин при +4С, после чего дважды отмывали той же средой на центрифуге при 1000 об/мин при +4С в течение 10 мин. Сбор и анализ данных осуществляли по программе Lysis II («Becton Dickinson», США) с использованием гейтов «лимфоциты» и «гранулоциты» на основании комбинации светорассеяния и размера клеток.

Результаты и обсуждение

Признаки повышенной эктопической активности миокарда желудочков в виде эпизодов желудочковой экстрасистолии высоких градаций (частой > 10 в час., парной и /или групповой) нами были зарегистрированы только у больных ОКС, при ОИМ чаще (42%), чем при НС (25%). Эпизоды транзиторной ишемической депрессии сегмента ST регистрировались у 21% всех наблюдаемых больных ОКС (44%) и СС(30%); чаще при НС (55%), реже – при ОИМ (32%) и СС (30%). Систолическая функция левого желудочка у подавляющего числа наблюдаемых больных ОКС и СС была сохранена: ФВ ЛЖ 45% определялась у 87% больных: более высокие ее значения были у больных СС, по сравнению с больными ОКС. Снижение ФВ ЛЖ < 45% выявлено у 7 больных (14%), 4 из которых - больные ОИМ.

Проведенный анализ ВРС выявил прогностически неблагоприятные изменения общей ВРС, выраженные в той или иной степени, как у больных ОКС, так и СС. Значения показателей SDNN, TI и RMSSD достоверно (p<0,05) ниже у больных ОИМ по сравнению с больными НС и СС. У большинства больных ОКС отмечалось умеренное снижение показателей SDNN (50 мс < SDNN < 100 мс. 72%), p < 0,05 и TI (< 20, 59%) по сравнению с больными СС (40%).

При этом, умеренное снижение одновременно двух показателей – SDNN и TI наблюдалось у подавляющего числа больных ОИМ (74%), реже – при НС (55) и СС (40%) соответственно.

Значительное снижение одновременно двух показателей – SDNN (< 50 мс) и TI (< 15), относящееся к независимым факторам высокого риска развития ВСС, отмечалось только при ОИМ и НС [1-3, 11, 35, 36]. При спектральном анализе у больных с ОКС и СС также отмеча-

лись неблагоприятные изменения показателей ВРС: снижение мощностей низких (LF) и высоких (HF) частот с наибольшей степенью снижения показателей LF и HF у больных ОКС. Самые низкие значения HF обнаружены у больных ОИМ, что в совокупности со снижением показателя R MSSD, тесно коррелирующего с высокочастотной составляющей спектра, отражает снижение активности звена парасимпатической регуляции и может быть предиктором жизнеугрожающих аритмий. Таким образом, симпатикотония у наблюдаемых нами больных ОИМ, в большей степени обусловлена угнетением парасимпатического отдела автономной нервной системы. Подобные изменения частотных составляющих описаны в ряде работ, где было показано, что именно симпатическое влияние, снижая порог фибрилляции, приводит к более частым аритмическим осложнениям [37-38].

Мы провели комплексную оценку известных факторов риска и проанализировали частоту сочетаний нескольких неблагоприятных признаков у больных ОКС и СС. Прогностически неблагоприятные изменения показателей ВРС (одновременное умеренное снижение SDNN и TI) значительно чаще наблюдались у больных с зарегистрированными эпизодами ишемической депрессии сегмента ST (90%) по сравнению с больными без эпизодов депрессии сегмента ST (41%). Те же изменения показателей ВРС выявлялись у всех больных с систолической дисфункцией левого желудочка с ФВ ЛЖ < 45% и почти у половины (48%) больных с ФВ ЛЖ > 45%. Эпизоды ишемической депрессии сегмента ST и сложной желудочковой экстрасистолии без и в сочетании с умеренным снижением SDNN и TI, а также снижение фракции выброса < 45% и значительное снижение показателей ВРС – SDNN и TI наблюдались только у больных ОКС.

В результате исследования фенотипа иммунокомпетентных клеток был получен ряд новых данных по изменениям в иммунном статусе при разных формах ИБС. Прежде всего, отмечена значительная вариабельность изучаемых иммунологических показателей, что отражает особенности индивидуальной реакции иммунной системы в условиях патологии. У больных разными формами ИБС по сравнению со здоровыми лицами наблюдалась лишь тенденция к повышению количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, показателей экспрессии антигенов CD3, CD8, CD16 на лимфоцитах и моноцитах, в большей степени – CD 11 b на лимфоцитах и

нейтрофилах и HLA-DR на моноцитах, что может быть отражением неспецифического воспаления и в то же время говорит об относительно невысокой степени реагирования иммунной системы. Сравнительный анализ относительных показателей ИС больных разными формами ИБС и здоровых лиц выявил достоверное увеличение, $p < 0,01$ уровней экспрессии межклеточных молекул адгезии CD50 на лимфоцитах, неспецифических маркеров активности воспалительного процесса у больных ОИМ и НС.

Увеличение экспрессии данного антигена на лимфоцитах наблюдалось у всех больных ОИМ и НС в отличие от больных СС (50%).

При исследовании фенотипа нейтрофилов наблюдалось достоверное снижение CD 95, $p < 0,05$ у 65% наблюдаемых больных разными формами ИБС, в то время как экспрессия CD 95 на моноцитах оказалась нормальной у подавляющего числа больных. При ОКС и СС снижение экспрессии Fas-антигена выражено в разной степени. Снижение значений данного антигена на нейтрофилах, в большей степени при ОИМ и НС, наблюдалось у большинства больных ОИМ (63%), у 55% больных НС и у половины больных СС (50%), но лишь при ОИМ выявлено достоверное снижение, $p = 0,01$ абсолютных значений CD 95 на нейтрофилах по сравнению с больными НС, СС и здоровыми и относительных его значений, $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами.

Острый ишемический процесс приводит к увеличению числа нейтрофилов со сниженным апоптотическим потенциалом, а, следовательно, данная популяция клеток становится более потенциально опасной с точки зрения возможности повреждения клеток миокарда в момент разрушения и высвобождения активированных радикалов кислорода и протеолитических ферментов, заключенных в их гранулах. Поэтому, выявленное при ОИМ снижение абсолютных и относительных значений CD 95 на нейтрофилах свидетельствует не только о низкой готовности данной клеточной популяции к апоптозу по сравнению с больными НС и СС и здоровыми лицами, но может являться прогностически неблагоприятным фактором, способствующим расширению зоны инфаркта миокарда [32-34]. Одновременное повышение уровней экспрессии молекулы адгезии CD 50 на лимфоцитах и снижение антигена апоптоза CD 95 на нейтрофилах выявлялось чаще у больных ОИМ (68%), реже при НС (60%) и СС – (50%), а также у большинства больных ОИМ и НС, имеющих депрессию сег-

мента ST, снижение SDNN и TI и у всех больных с низкой фракции выброса (<45%).

Нами была проведена оценка прогностической значимости выявленных признаков, относящихся к самостоятельным факторам риска. В течение 18 месяцев из 49 наблюдаемых больных острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией повторные коронарные события имели место у 23 больных: у 12 – повторный острый инфаркт миокарда (в 2 случаях – Q-инфаркт) и у 11 больных – нестабильная стенокардия.

Среди больных ОКС и СС с повторными коронарными событиями были все больные с низкой ФВ ЛЖ (составившие 30% этой группы), большая часть больных с прогностически неблагоприятными изменениями ВРС и ИС (по 91% данной группы). Все больные без повторных коронарных событий имели сохранную систолическую функцию левого желудочка, из них снижение показателей ВРС было у 42%, неблагоприятные изменения иммунного статуса у 34%.

Мы не выявили достоверных различий между группами больных с повторными обострениями ИБС и без них по частоте эпизодов желудочковой экстрасистолии высоких градаций (26% и 27% соответственно) и ишемической депрессии сегмента ST (43% и 38% соответственно).

Проведенный анализ встречаемости сочетаний признаков, являющихся независимыми факторами риска неблагоприятного исхода заболевания у больных с повторными коронарными событиями и без них, не выявил существенных различий между этими группами по частоте признака «эпизоды ишемической депрессии сегмента ST + снижение показателей ВРС» – 35%/46% соответственно, в то время как для признака «нет ишемической депрессии сегмента ST + снижение показателей ВРС» различия между этими группами были достоверны (48% и 3,8%). Все больные с низкой ФВ ЛЖ в сочетании со снижением показателей ВРС или изменениями ИС имели повторные обострения заболевания. В силу небольшого числа этих больных в нашем исследовании (14%), можно лишь подтвердить мнение о необходимости обязательного включения этого фактора в прогностический алгоритм при обсуждении степени риска. К. Seidi, М. Rameken с соавт. [39], после проведенного проспективного многоцентрового исследования для определения степени риска у больных инфарктом миокарда, включав-

шем 1029 больных, заключили, что только в комбинации с ФВ ЛЖ другие факторы риска имеют положительный предсказательный уровень. Можно отметить, что сочетание ФВ ЛЖ >45% и снижения показателей SDNN и TI также чаще имело место у больных с повторными обострениями ИБС (61%), по сравнению с теми, у кого их не было (23%).

Обращает на себя внимание, что повышение уровня экспрессии молекулы адгезии CD50 на лимфоцитах и снижение антигена апоптоза CD95 на нейтрофилах в сочетании с одновременным снижением временных показателей ВРС – SDNN и TI, выявлялись только у больных с повторными коронарными событиями (83%). Лишь у 9% больных этой группы, при наличии указанных изменений ИС не было снижения показателей ВРС.

Таким образом, в нашем исследовании, у больных ОКС и СС с неблагоприятным развитием заболевания, достоверно чаще ($p < 0,05\%$) выявлялись следующие признаки: низкая фракция выброса левого желудочка < 45%, одновременное снижение показателей ВРС – SDNN и TI, изменения иммунного статуса, а также сочетание прогностически неблагоприятных изменений показателей ВРС и ИС. Эти данные свидетельствуют о целесообразности проведения при остром коронарном синдроме, с целью выделения подгруппы больных, имеющих риск неблагоприятного исхода заболевания или развития кардиальных осложнений, комплексного анализа функционального состояния сердца с оценкой таких независимых факторов как фракция выброса левого желудочка и показатели общей вариабельности ритма сердца, а также иммунного статуса с исследованием уровней экспрессии межклеточных молекул адгезии – CD50 и Fas-антигена (CD95) на нейтрофилах, опосредующего апоптоз.

Выводы

1. У больных острым инфарктом миокарда в отличие от больных стенокардией чаще выявлялось одновременное умеренное (у 74%) и значительное (у 10%) снижение показателей ВРС SDNN и TI прогностически неблагоприятных факторов риска внезапной сердечной смерти.

2. При разных формах ИБС отмечалась разная степень снижения низкочастотных (LF) и высокочастотных (HF) спектральных показателей ВРС. При остром инфаркте миокарда по сравнению с больными стенокардией, выявлено снижение HF и тесно коррелирующего с ним показателя RMSSD, что отражает угнетение ва-

гусной активности, являющееся предиктором жизнеугрожающих аритмий.

3. У больных острым коронарным синдромом в отличие от больных стабильной стенокардией при исследовании иммунного статуса выявлено увеличение уровня экспрессии антигена CD 50 на лимфоцитах, что может дополнительно свидетельствовать о дестабилизации ИБС.

4. Анализ параметров иммунного статуса больных острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией выявил разную степень снижения экспрессии Fas -антигена (CD 95) на нейтрофилах по сравнению со здоровыми лица-

ми. Наиболее значительное снижение CD 95 ($p < 0,04$) отмечалось у больных острым инфарктом миокарда.

5. У больных острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией, имевших повторные коронарные события, достоверно чаще ($p < 0,05\%$) выявлялись такие признаки, как низкая фракция выброса левого желудочка $< 45\%$, одновременное снижение показателей ВРС – SDNN и TI, нарушения иммунного статуса, а также сочетание прогностически неблагоприятных изменений variability ритма сердца и иммунного статуса.

Литература

- Patton JA., Funk M. Survey of use of ST-segment monitoring in patients with acute coronary syndromes. *Am J Crit. Care.* 2001 Jan; 10(1): 23-32; quiz 33-4
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation.* 1996; 93:1043-65.
- Cripps T.R., Malik M., Farrell T.G. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis methods. *Br. Heart J.* 1991; 65:14-19.
- Farelli T.G., Bashir Y., Cripps T.R. Risk stratification arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the SAECG. *J Am. Cardiol.* 1991; 18:687-697.
- Odemuyima O., Malik M. Multifactorial prediction of arrhythmic events after myocardial infarction. Combination of heart rate variability and left ventricular ejection fraction with other variables. *Clin. Electrophysiol.* 1991; 14:1986-1991.
- Eagle KA., Lim MJ., Dabbous OH., Pieper KS., Goldberg RJ., Van de Werf F.A. validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004; Jun 9; 291(22):2727-33.
- Lown B., Verrier R.L. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl. J Med.* 1976; 294: 1165-70.
- Corr P.B., Yamada K.A., Witkowski F.X. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: Fozzard HA., Haber E., Jennings RB., Katz AN., Morgan HE. *The Heart and Cardiovascular System.* New York : Raven Press. 1986 ; 1343-1403.
- Schwartz P.J., Priori S.G. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP. *J Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside.* Philadelphia : W.B.Saunders. 1990; 330-43.
- Levy M.N., Schwartz P.J. Vagal control of the Heart: Experimental basis and clinical implications. *Armonk, NY : Futura.* 1994 .
- Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Variability ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания (часть 1). *Кардиология.* 1997; № 2. С.61-69.
- Ewing D.J. Heart Rate Variability: New Risk Factor in Patients Following Myocardial Infarction. *Clin Cardiol.* 1991; 14: 683-5.
- Goldstein J.A., Demetriou D., Grines CL., Pica M., WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl. J Med.* 2000; 343: 915-22.
- Nomoto K., Oguchi S., Watanabe I. Involvement of inflammation in acute coronary syndromes assessed by levels of high-sensitivity C-reactive protein, matrix metallo- proteinase-9 and soluble vascular-cell adhesion molecule-1. *J Cardiol.* 2003 ; Nov; 42 (5):201-6.
- Corti R, Hutter R, Badimon J.J, Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *J Thromb. Thrombolysis.* 2004 ; Feb; 7(1):35-44.
- Binder, C. J., M. K. Chang MK. et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat. Med.* 2002; 8: 1218-26.
- Hansson G.K. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 1876-90.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115-118.
- Farsi A., Domeneghetti M.P., Brunelli T. Activation of the immune system and coronary artery disease: the role of anti-endothelial cell antibodies. *Atherosclerosis.* 2001; Feb 1; 154(2): 429-36.
- Witztum J.L. Thematic reviews on the pathogenesis of atherosclerosis. *J. Lipid Res.* 2004; 45: 991-2.
- Lindahl B., Toss H., Siegbahn A. et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease.* *N Engl J Med.* 2000; 343:1139-1147.
- Godfrey S. Getz Thematic Review Series: The Immune System in Atherogenesis Overview: Immune Function in Atherogenesis Department of Pathology, Biochemistry and Molecular Biology, University of Chicago. *J Lipid Res.* 2005; Apr; 46(4):619-22.
- Caligiuri G. Role of the immune response in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Sci (Paris).* 2004; Feb; 20 (2):175-81.
- Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 2000; 321:199-204.
- Ильинская О.П., Балясникова И.В., Локтионова С.А. Пролиферативное поведение культивированных эндотелиальных клеток аорты человека и экспрессия молекул адгезии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1996; 8: 214-17.

26. Companero M.R., del-Pozo M.A., Arroyo A.G., Sanchez Mateos P. ICAM-3 interacts with LFA-1 and regulates the LFA-1/ ICAM-1 cell adhesion pathway. *J Cell. Biol.* 1993; v.123 ,N 4.-p.1007-16.
27. Bossowska A., Kiersnowska-Rogowska B., Bossowski A. Assessment of serum levels of adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin) in stable and unstable angina and acute myocardial infarction. *Przegl Lek.* 2003; 60(7):445-50.
28. Lemos J.A., Hennekens C.H., Ridker P.M. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule- 1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2000; Aug; 36(2):423 - 6.
29. Biasucci L.M., Luizzo G., Grillo R.L. et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855 - 860.
30. Cassie S., Masterson M.F. Ischemia/reperfusion induces the recruitment of leukocytes from whole blood under flow conditions. *Free Radic Biol Med.* 2004; May1; 36 (9):1102-11.
31. Soeki T., Tamura Y., Shinohara H. Increased soluble platelet/endothelial cell adhesion molecule -1 in the early stages of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2003 ; Aug; 90(2-3):261-8.
32. Lucchesi D.R., Werns S.M., Fantone J.C. The role of neutrophil and free radical in ischemic myocardial injury. *J Mol cell cardiol.* 1989; 21:1241-1251.
33. Моисеев В.С., Барышников А.Ю., Терещенко С.Н. и соавт. Влияние триметазида на апоптоз и иммунологический фенотип у больных с острым инфарктом миокарда и застойной сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 1998; 6 :40 - 43.
34. Garlichs C.D, Eskafi S, Cicha I. Delay of neutrophil apoptosis in acute coronary syndromes. *J Leukoc. Biol.* 2004; May;75 (5):828-35.
35. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger T. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *J Am Cardiol.* 1987; 59:256-262.
36. Meinertz T., Zehender M. Risk assessment in coronary heart disease: ventricular arrhythmias, myocardial ischemia and sudden cardiac death. *Z-Kardiol.*1998; 87 Suppl. 2:106-15
37. Molgaard H., Sorensen K. Attenuated 24-hour heart rate variability in apparently healthy subjects, subsequently suffering sudden cardiac death. *Clin. Auton. Res.* 1991; 22:223-237.
38. Malliani A., Lombardi F., Pagani M. Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994;23:274-286.
39. Seidi K., Rameken M., Guhl K. et al. Value of classic and new risk indicators for identifying patients at high mortality risk: Results of the post-infarct risk stratification study (PIRS). Supplement to *J of the American College of Card.* 2000; Feb. Vol. 35(2) A;145.