

ОЦЕНКА СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

М.А. Качковский¹, Е.Ю. Рагозина^{1,2*}

¹Самарский государственный медицинский университет. 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

²Самарская медико-санитарная часть № 2. 443008, Самара, ул. Физкультурная, 33а

Проведен анализ данных отечественных и зарубежных исследований по оценке системного воспаления при остром коронарном синдроме за последние 10 лет. Выявлены проблемы использования наиболее изученных маркеров системной воспалительной реакции у больных острым инфарктом миокарда в клинической практике.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, маркеры воспаления.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(6):690-697

Assessment of systemic inflammatory reaction in acute myocardial infarction: status update on the problem

M.A. Kachkovsky¹, E.Yu. Ragozina^{1,2*}

¹Samara State Medical University. Chapaevskaya ul. 89, Samara, 443099 Russia

²Samara Medical Unit № 2. Fizkulturnaya ul. 33a, Samara, 443008 Russia

Analysis of the data of national and international researches on evaluation of systemic inflammation in the acute coronary syndrome over the last 10 years was carried out. The problems of application the most studied inflammation markers in patients with acute myocardial infarction in clinical practice are focused.

Key words: myocardial infarction, endothelial dysfunction, system inflammation, inflammation markers.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(6):690-697

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ragozina219@gmail.com

Введение

Несмотря на очевидные достижения в фармакологических и инвазивных методах лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ), летальность при этом заболевании по данным международных регистров остается высокой. В России за период с 2000 по 2009 гг. у женщин этот показатель возрос с 34,9 до 41,1 на 100 тыс. популяции, у мужчин – с 52,3 до 55,9 [1]. Суммарный экономический ущерб от острого коронарного синдрома (ОКС) в РФ в 2009 г. составил 74 млрд. руб., или 0,2% ВВП – это результат труда 130 тыс. людей, занятых в экономике один год [1]. Частота применения интервенционной реваскуляризации при ОИМ, как наиболее эффективного и быстрого метода достижения полноценной реперфузии, с каждым годом увеличивается, но остается недостаточной. В 2009 г. в России она составила 5,2%, для сравнения: в США – 69%, в странах Европы – 9-62% [2]. Доля экстренных процедур в среднем не превышает одной трети всех интервенционных вмешательств, остальные выполняются в плановом порядке. По данным российского регистра ОКС РЕКОРД-2 к 2011 г. частота применения инвазивных методов лечения не увеличилась [3]. В связи с этим расширение возможностей медикаментозной терапии с воздействием на основные звенья патогенеза ИМ является важнейшим

средством снижения смертности и улучшения прогноза заболевания. В последние годы в качестве одного из ведущих механизмов патогенеза, течения и прогноза ОКС и ОИМ рассматривается воспаление.

Роль дисфункции эндотелия и воспаления в патогенезе ОКС

Фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, генетики, иммунологии существенно расширили представления о патогенезе атеросклероза, что привело к концепции ключевой роли процессов воспаления в атерогенезе [4-6]. Установлено, что при формировании атеросклеротического повреждения начальные изменения происходят в эндотелии. Задолго до клинических проявлений атеросклероза в интимае и субэндотелиальном слое артерий запускается сложный патогенетический механизм формирования атеромы. Последующее образование нестабильной бляшки является критической стадией прогрессирования атеросклероза [7].

Пусковым механизмом тромбообразования на поверхности нестабильной атеросклеротической бляшки, приводящего к окклюзии артерии и развитию ИМ, является нарушение целостности эндотелия на участке деструкции покрышки бляшки со склонностью к изъязвлению и разрыву [8]. Сосудистое воспаление является основным патогенетическим фактором, способствующим прогрессированию атеросклеротического процесса, от стадии формирования атеросклеротической бляшки до развития деструктивных изменений и формирования тромба с полной или частичной окклюзией коронарной артерии [9]. Вместе с тем, в исследо-

Сведения об авторах:

Качковский Михаил Аркадьевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии СамГМУ

Рагозина Екатерина Юрьевна – врач кардиолог, анестезиолог-реаниматолог, Самарская МСЧ № 2; соискатель ученой степени к.м.н. кафедры факультетской терапии СамГМУ

ваниях последних лет установлено, что в 60% случаев ОКС развивается на фоне гемодинамически незначимого стеноза, не превышающего 50% и не вызывающего ишемических явлений [10].

Доказано что эндотелий – сложный, многофункциональный эндокринный орган. Биологически активные вещества, синтезируемые эндотелием, контролируют функции сердечно-сосудистой системы и являются существенной частью иммунной системы. В их числе – оксид азота (NO), простаглицлин, эндотелины, брадикинин, простагландины, ангиотензин II, которые выполняют пилотную роль в инициации и развитии защитных и повреждающих воспалительных ответов [11]. Эндотелиальная выстилка сосудов участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции [12].

Анализ воспалительных реакций в сосудистой стенке показал, что элементы сосудистого иммунного ответа могут не только запускать атерогенез, но и модулировать и контролировать его [13]. Под дисфункцией эндотелия в настоящее время понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов [14]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) инициирует воспалительную реакцию и является предстадией морфологических изменений при атеросклерозе.

Клинически значимому повреждению эндотелия предшествует нарушение его функции. В норме липиды не проникают через сосудистую интиму. Свойства эндотелия, в том числе барьерная функция, изменяются под воздействием ряда патологических факторов риска ИБС: гиперхолестеринемии, артериальной гипертонии, курения, сахарного диабета, отягощенной наследственности, а также под влиянием системных и локальных медиаторов воспаления, вырабатываемых как самим эндотелием, так и активированными лейкоцитами, тромбоцитами, клетками печени. Обсуждается роль таких факторов, как вирусная и хламидийная инфекция. Описано более 250 эндогенных и экзогенных факторов риска. ЭД признана универсальным механизмом, через который реализуется действие всех факторов риска развития ИБС [15], провоспалительная активация рассматривается в настоящее время как ключевой процесс их регулирования [5].

Как показали исследования последних лет, факторы риска реализуют свое повреждающее действие через активацию процессов оксидативного стресса, интенсивная продукция перекисных радикалов нарушает баланс между защитными и повреждающими воздействиями на стенку сосуда [16]. Свободные радикалы блокируют вазодилатирующее действие на сосуды важнейшего, вырабатываемого эндотелием биологически активного вещества, которым является оксид азота (NO) [17].

Нормально функционирующий эндотелий действует как мощная антикоагулянтная система, которая не активирует белки свертывания крови и не привлекает к себе клеточные компоненты крови. В результате стимуляции или травмы эндотелия увеличивается его проницаемость, изменяются нормальные гомеостатические свойства: усиливается адгезивность эндотелиоцитов по отношению к лейкоцитам и тромбоцитам, эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность и запускает тромбогенез [18]. Результатом воспаления признаны все морфологические изменения стенок артерий: утолщение внутреннего слоя, некроз срединного слоя, сегментарная пролиферация клеток внутреннего и срединного слоев, отложение кальция и липидов, образование тромбов [19]. В процессе атерогенеза эндотелий является одновременно медиатором и «мишенью» патологического процесса. Как показывают результаты масштабных контролируемых исследований, восстановление функции эндотелия в результате липидснижающей терапии приводит к положительным результатам в программах первичной и вторичной профилактики ИБС. При этом доказаны противовоспалительные и NO-опосредованные эффекты статинов, которые стимулируют повышение синтеза, выделение эндотелием окиси азота и снижение уровня провоспалительных цитокинов.

В связи с тем, что в последние годы особое значение приобретает воспалительная теория атерогенеза, холестеринотворная теория подвергается критике. Высказано даже утверждение, что эпоха холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) как ведущей мишени лечения лиц с ИБС уже закончилась [20]. Однако, значимость холестеринотворной теории атеросклероза подтверждают рандомизированные многоцентровые клинические исследования – 4S, LIPID, CARE, CAPS и другие, которые доказали обратное развитие коронарного атеросклероза и его клинических проявлений под влиянием противоллипидных препаратов. Вместе с тем, на ряд важных вопросов липидная теория не может дать ответа. Например, почему у лиц с нормальным уровнем холестерина в крови развивается ИМ; почему у 20% лиц с повышенным уровнем ХС ЛПНП до 60 лет не наблюдается клинических проявлений ИБС.

Эти и другие проблемы стали предметом недавней дискуссии ведущих отечественных специалистов по проблемам атеросклероза [21, 22]. Участники дискуссии отстаивают тезис основоположника учения об атеросклерозе Н.Н. Аничкова – «без липидов нет атеросклероза», аргументируя его тем, что диагностика, принципы профилактики и лечения атеросклероза базируются, прежде всего, на устранении нарушений метаболизма липопротеинов, тогда как коррекция воспалительного и иммунного статуса – это только один из путей для достижения данной цели. В патогене-

незе атеросклероза, кроме ХС ЛПНП, имеются другие факторы, значение которых в его развитии еще предстоит уточнить.

Маркеры воспаления при остром коронарном синдроме

Иммуновоспалительные реакции различной степени выраженности отмечают практически при всех основных формах кардиальной патологии, а ОКС является классическим примером асептической воспалительной реакции, развивающейся вслед за развитием некроза. Процессы деструкции и репарации, обусловленные некрозом миокарда, неразрывно связаны с понятием «воспаление» [6, 24, 25].

Результатами многочисленных исследований доказано, что иммуновоспалительные реакции у пациентов с нестабильным течением ИБС имеют большую степень выраженности, чем у пациентов со стабильной формой [24, 25]. Воспалительными маркерами, которые рассматриваются в качестве предикторов сердечно-сосудистого риска, являются молекулы межклеточной адгезии, белки острой фазы (БОФ), цитокины, число лейкоцитов, а также тканевые факторы [4, 11]. Лабораторные исследования уровня цитокинов и БОФ характеризуют состояние гуморального звена иммунитета, оценка уровня лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) характеризуют клеточный фактор иммунной системы. Определение маркеров воспаления в периферической крови позволяет оценить воспалительный статус больных с ОКС.

Движение лейкоцитов в очаг воспаления начинается с серии адгезионных событий, каждое из которых касается лейкоцитов определенного типа: нейтрофилов, моноцитов или лимфоцитов. Уже на ранних стадиях атерогенеза во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов. При этом на поверхности эндотелия усиливается экспрессия молекул адгезии – сосудистых VCAM-1 (Vascular Cellular Adhesion Molecule) и межклеточных ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule). Местное воспаление в атеросклеротической бляшке поддерживается индукцией молекул адгезии провоспалительными цитокинами, что играет существенную роль в развитии атеротромботических осложнений [26]. Выявлено увеличение концентраций растворимых форм молекул межклеточной адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных с ОКС и хронической ИБС [17].

Необходимым компонентом воспалительной реакции является увеличение концентрации в плазме крови БОФ, которые рассматриваются в качестве маркеров воспаления в первую очередь. В состав БОФ входят белки, участвующие в работе и регуляции различных систем: системы ингибиторов протеаз, свертывающей си-

стемы крови (фибриноген и др.), системы комплемента, системы транспортных белков (гаптоглобин, церулоплазмин), системы иммуномодуляции [С-реактивный белок (СРБ), орозомукоид и др.] [11]. Основным назначением БОФ является организация процессов репарации в зоне повреждения. Установлено активное участие многих БОФ в деструктивных и репаративных процессах при ИМ [27].

Инициатором острофазового ответа признан СРБ, который является не только маркером воспаления, но и мощным индуктором воспалительных реакций. Роль СРБ в атерогенезе обсуждается не менее 30 лет, и длительное время этот белок считается классическим лабораторным маркером воспалительного процесса. Доказано, что СРБ связывается с модифицированными ЛПНП, накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий и может усиливать образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками, индуцировать экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия [28].

С использованием высокочувствительного метода измерения СРБ (вЧСРБ) установлено, что повышение концентрации СРБ даже в пределах, которые ранее рассматривались как нормальные, связано с увеличением риска развития ОКС [23]. Его концентрация увеличивается прямо пропорционально тяжести коронарного стеноза, связана с увеличением количества стенозов и разрывов в бляшках [29]. Стабильно повышенный уровень ассоциируется с риском развития повторного ИМ [30].

Однако существует ряд проблем, связанных с использованием СРБ в диагностике и прогнозировании. Его концентрация повышается в ответ на любое тканевое повреждение и локальное воспаление, что должно учитываться при интерпретации клинико-лабораторных данных в каждом конкретном случае [31]. Высокий уровень СРБ при ОКС отмечен у тропонинотрицательных пациентов, что может отражать активацию хронического воспалительного состояния, характерного для атеросклероза [32]. В ряде исследований исходная концентрация СРБ в группе больных ИМ без зубца Q оказалась выше, чем в группе Q-ИМ [33]. Принимая во внимание его отсроченную секрецию после какого-либо стимула (тромбоз, инфекция, повреждение), исходные значения этого маркера некоторые авторы признают характеристикой воспалительного фона, на котором развился ИМ [34]. Время определения концентрации СРБ у больных ИМ также является предметом дискуссии [35]. Высказано предположение, что при атеросклерозе уровень СРБ, возможно, в большей мере отражает индивидуальную иммунную реактивность организма, чем выраженность повреждающего воздействия, вызвавшего воспалительную реакцию [17].

Помимо БОФ гуморальные межклеточные взаимодействия в иммунной системе осуществляются гисто-

гормонами белковой природы – цитокинами, которые выделяются в кровь активированными клетками и являются медиаторами иммунной и воспалительной реакций. В настоящее время идентифицировано более 300 цитокинов, выделен ряд их общих биохимических и функциональных характеристик [36]. Установлено, что для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других. В различных условиях цитокины могут выполнять роль как факторов агрессии, так и защиты. В сыворотке крови цитокины содержатся в очень низких концентрациях (пг/мл), которые повышаются только при наличии патологии. Как правило, многие цитокины способны вырабатываться разными типами клеток и действовать на различные типы клеток [19].

По механизму действия цитокины подразделяются на про- и противовоспалительные. Наиболее изученные провоспалительные интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерферон гамма (INF γ) обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа. Они играют главную роль в качестве модуляторов воспалительной реакции и апоптоза, инициируемых после повреждения эндотелия [37]. Противовоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10 ограничивают развитие воспаления.

При неосложненном течении воспалительного процесса про- и противовоспалительные цитокины как бы уравновешивают друг друга. Полагают, что при атеросклерозе нарушается баланс про- и противовоспалительных сигналов, который предназначен сдерживать развитие воспаления, и запускается самоподдерживающийся механизм повреждения [38]. Цитокины регулируют активность воспаления и играют значительную роль в механизмах образования и дестабилизации атеросклеротических бляшек [39].

В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний наибольшее значение имеют провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α и противовоспалительный ИЛ-10. ФНО- α и ИЛ-1 особенно токсичны при совместном действии. Они стимулируют эндотелий к продукции прокоагулянтов, окиси азота и миокардиального депрессорного фактора, который вызывает снижение сократимости миокарда. ИЛ-6 – важнейший индуктор синтеза БОФ. Установлено, что уровень ИЛ-10 и ИЛ-6 значительно изменяется даже при поражении одной венечной артерии [17]. Наряду с этим выявлено, что показатели провоспалительных ИЛ-6 и INF γ в группе больных с летальным исходом были достоверно ниже, чем в группе с благоприятным исходом [40].

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) является ключевым медиатором воспалительных процессов и клеточных иммунных реакций, действующим на метаболизм липидов, процессы коагуляции крови и на

функцию эндотелия [38]. В исследованиях последних лет установлено, что ФНО- α инициирует экспрессию молекул адгезии на эндотелии, активирует макрофаги, нейтрофилы, усиливает секрецию простагландинов, оказывает хемотаксическое действие на различные клетки и обуславливает синтез ряда БОФ [9]. ФНО- α может также оказывать патологическое действие на метаболизм липидов, активизировать воспаление, усиливать адгезию эндотелиальных клеток, способствовать микрососудистой гиперкоагуляции и гемодинамическим нарушениям [25, 38]. Вместе с тем установлено, что у большинства пациентов с коронарным атеросклерозом (60% против 40%), уровень ФНО- α в сыворотке крови не повышается [41].

Противовоспалительная цитокиновая сеть у больных с различными формами ИБС, в отличие от провоспалительной, в настоящее время изучена неполно. Установлено, что ОИМ по сравнению со стабильной стенокардией характеризуется максимальными уровнями провоспалительных цитокинов и низкими концентрациями ИЛ-4 и ИЛ-10 [26]. Имеются данные, указывающие на способность ИЛ-10 тормозить апоптоз клеток в формирующейся атеросклеротической бляшке и, таким образом, способствовать ее росту [30]. Однако в других работах показано, что регуляторные Т-клетки секретируют ИЛ-10, который способствует стабильности бляшки за счет фиброза [42]. Подавляя патологическую воспалительную реакцию, ИЛ-10 способствует регенерации поврежденного миокарда, стимулирует фибринолиз, замедляет свёртывание крови.

Определение уровней цитокинов достаточно широко используется в клинической практике при различной патологии. Признано, что их количественные характеристики и соотношения, как правило, отражают текущее состояние работы иммунной системы и динамику патологического процесса [36]. Однако их роль в течении воспалительного процесса при ОКС в клинических условиях интерпретировать достаточно сложно. В настоящее время диагностическая значимость оценки уровня цитокинов заключается в констатации самого факта его повышения или понижения у данного больного.

Основным клеточным звеном иммунной системы, которое, прежде всего, осуществляет ответ на повреждение, являются лейкоциты. Их уровень является надежным маркером острой фазы воспаления, который легко интерпретировать. При изучении связи уровня лейкоцитов с сердечно-сосудистыми осложнениями при ИБС установлено, что у больных со стабильной стенокардией уровень лейкоцитов в крови являлся независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистой смертности и нефатального ИМ. В зависимости от причины воспаления развиваются различные виды лейкоцитозов. Нейтрофильный лейкоцитоз (нейтрофилия) формируется при асептических воспалительных

процессах, каким является ОКС. В настоящее время разработаны рекомендации по использованию уровня лейкоцитов в качестве биомаркера для прогнозирования будущих сердечно-сосудистых событий и смертности, а также включению его в шкалы стратификации риска. Установлена корреляция количества лейкоцитов с размерами ИМ [43]. В наших исследованиях результатами аутопсии подтверждена значимая связь размеров некроза с интегральными лейкоцитарными показателями [44]. Вместе с тем, лейкоцитоз наблюдается не у всех больных ИМ, что может быть обусловлено различной реактивностью организма.

Генетические факторы регуляции воспалительной реакции при остром коронарном синдроме

Роль наследственности в развитии ИБС и инфаркта миокарда известна, однако механизмы ее реализации изучены недостаточно [45]. Активное изучение полиморфных генетических маркеров, которые представляют генетическую компоненту ИБС, началось около 20 лет назад. Знание их роли в патогенезе заболевания позволяет прогнозировать риск развития патологии и тяжесть ее течения, а также позволит персонализировать терапию, включая средства иммунокоррекции, для конкретного пациента без побочного воздействия на другие органы и системы. Поиск генетической составляющей ИБС направлен на выявление полиморфных маркеров в генах-кандидатах, участвующих в патогенезе заболевания, и определение степени их ассоциации с данной патологией. Генетические ассоциативные исследования и анализ генов-кандидатов выявили ряд полиморфных вариантов генов, предрасполагающих к развитию ИБС и ее острых форм.

В многочисленных исследованиях для анализа отбирались гены-кандидаты, ответственные за синтез известных белков, связанных с патогенезом ИБС: обменом липидов, тромбообразованием, эндотелиальной дисфункцией и регуляцией ренин-ангиотензиновой системы. Объектом научного поиска в ряде исследований стали генетические факторы, которые могут быть связаны с регуляцией воспалительной реакции. В результате установлено, что практически в каждом полиморфном участке генов СРБ, цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α , принимающих участие в регуляции активности воспаления, выявляются аллели и генотипы, в различной степени ассоциированные с развитием ОИМ [17, 34, 39].

Установлена ассоциация полиморфных маркеров генов IL6, IL10, CRP, ICAM-1, продукты которых участвуют в развитии воспалительных процессов, с повышенным риском неблагоприятных исходов у больных, перенесших обострение ИБС [34, 46]. Обнаружена выраженная ассоциация полиморфизма гена TNF G(-308)A с повышенным риском развития неблагоприятного исхода в группе больных, перенесших ОКС, и неблагоприятным исходом у больных с ОИМ [46], что соответствует результатам наших собственных исследований [47].

Наличие генетических признаков, представленных в виде комбинаций генотипов цитокинов, ассоциированных с высокими уровнями продукции, как с провоспалительной так и противовоспалительной активностью, характерно для пациентов, доживших до среднего и пожилого возраста без развития ИМ. Отсутствие таких разнонаправленных комбинаций в геноме пациентов является одним из генетических факторов риска развития ОКС [39]. Согласно последним данным, выявлено более 45 полиморфных ДНК-локусов, связанных с риском ИМ. Однако, несмотря на тысячи публикаций по этой теме, по результатам мета-анализа достоверно ассоциировано с риском ИМ оказалось лишь небольшое количество генов, главным образом, связанных с метаболизмом ЛПНП [48].

Многочисленные исследования генов-кандидатов, ответственных за синтез белков, вовлеченных в патогенез атеросклероза, участвующих в регуляции гемостаза, воспалительных реакций, не принесли ощутимого успеха [45].

Основным результатом проведенных исследований является понимание того, что на течение и прогноз ИМ может влиять множество генов и их комбинаций, контролирующих процессы патогенеза заболевания. В опубликованном недавно докладе Европейского общества кардиологов по генетике инфаркта миокарда отмечены достижения в этой области, которые должны способствовать выявлению людей с высоким риском ИМ, что необходимо для его профилактики и назначения своевременной и адекватной терапии [48]. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний уже сейчас требуют учета данных генетического тестирования.

Проблемы оценки системной воспалительной реакции и интерпретации ее результатов в клинической практике

Нарушения функционального состояния иммунной системы клинически проявляются гипер- и гипореактивным воспалительным ответом, имеющим определенные лабораторные подтверждения [49]. Необходимо признать, что в многочисленных работах, связанных с оценкой течения и прогноза ОКС на основе использования различных маркеров воспаления, понятия «системное воспаление» (СВ) и «системная воспалительная реакция» (СВР) используются без их терминологической конкретизации.

Последние 10 лет исследования по данной проблеме проводятся под руководством академика В.А. Черешнева на базе межведомственной лаборатории «Системное воспаление» (г. Екатеринбург). Степень ее раз-

работанности к этому времени характеризует название одной из первых публикаций: «Системное воспаление: миф или реальность?» [50]. В работе определены принципиальные отличия системного воспаления от классического, являющегося реакцией организма в ответ на локальное повреждение. Показано, что атрибутивным условием развития СВ является системная структурно-функциональная перестройка эндотелиоцитов посткапиллярных венул, на уровне которых происходят активные обменные процессы и осуществляется миграция лейкоцитов, что опосредует расстройство микроциркуляторной гемодинамики. В основе системного воспаления лежит единый патогенетический механизм – системная альтерация, провоцирующая генерализацию базовых механизмов программы воспалительного процесса, предназначенных для использования непосредственно в очаге воспаления.

В результате проведенных исследований сформулировано определение СВ с позиции типового патологического процесса, развивающегося при системном повреждении и характеризующегося тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами (МЦР) в жизненно важных органах и тканях. Ключевым звеном СВ является системная воспалительная реакция. СВР определяется как накопление в кровотоке медиаторов воспаления и других продуктов клеточного стресса в ответ на действие повреждающих факторов [51].

По оценке украинских кардиологов системное воспаление не является воспалением в полном смысле слова, оно отражает провоспалительные изменения, которые проявляются накоплением в крови медиаторов воспаления – цитокинов, молекул адгезии, активацией клеточных элементов (моноцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов). Сегодня еще не сложились четкие представления о связи между воспалением и риском развития острых коронарных явлений [52]. Неясно, воздействует ли стимул на активацию лимфоцитов в системном кровотоке или только на лимфоциты в бляшке. В самой бляшке провоспалительным действием обладают окисленные липопротеины низкой плотности. Воспалительная реакция может быть также следствием тромбоза и атеросклероза.

Как было показано, большинство современных исследователей акцентируют внимание на оценке цитокиновой реакции у больных ИМ, которая позволяет прогнозировать течение и исход заболевания [17, 19, 26, 27, 33, 37]. Вместе с тем, именно с особенностями цитокиновой реакции связаны основные проблемы оценки системного воспаления. Несмотря на то, что основная масса цитокинов и других медиаторов утилизируется в очаге воспаления, определенное их количество

поступает в системный кровоток. Наличие иммунодепрессивных, гипореактивных вариантов СВ также затрудняет интерпретацию уровня цитокинов. Кроме того, в доступных литературных данных сложно найти однозначные ответы на ряд принципиально важных вопросов: являются ли проявления воспаления маркерами или медиаторами кардиоваскулярной болезни, а также являются ли эти параметры повышенными вторично по отношению к развивающемуся атеросклерозу, или они отражают прямую причину ускоренного атерогенеза [19].

Проблема идентификации уровней СВР для обеспечения принятия клинического решения является весьма актуальной. Как вариант ее решения, предлагается оценка СВР в баллах с использованием интегральных критериев, полуколичественных показателей: коэффициента реактивности (КР) для группового анализа и его производного – уровня реактивности, предназначенного для оценки СВР у конкретных пациентов. Расчет КР основан на определении в плазме крови четырех ключевых цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α и СРБ. За исходный уровень принимается верхняя граница предельно допустимых значений (ПДЗ) практически здоровых людей, затем определяется кратность его превышения при патологии [53].

Учитывая значительный вариационный размах возможных уровней различных цитокинов (10-100-кратное превышение ПДЗ) на различных этапах течения заболевания, использование балльной оценки является единственно возможным вариантом приведения их к «общему знаменателю». При этом известно, что присвоение определенным диапазонам концентраций оценки в баллах в определенной мере субъективно. Хаотичность, нелинейность изменения концентраций отдельных цитокинов в крови также ограничивает возможности их использования в качестве критериев СВР в клинической практике [53]. Не определено, какие маркеры и на какой стадии ОКС объективно отражают активацию или затухание процесса воспаления.

Серьезной проблемой для оценки тяжести течения и прогноза исхода ИМ является также влияние сопутствующих заболеваний на интенсивность течения СВР. Высокая частота коморбидности в настоящее время в значительной степени обусловлена старением населения и появлением группы заболеваний, объединенных единым патогенетическим механизмом [54]. Известно, что при подборе адекватной терапии таким больным могут возникать определенные трудности. Наиболее часто сочетающимися заболеваниями при ИМ являются артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа (СД2) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Особенностям течения ИМ в сочетании с СД2 и ХОБЛ в последние годы посвящено достаточно много работ [3, 54, 55]. В целом, они подтверждают отя-

гощающее влияние сопутствующей патологии на течение ИМ.

В основе взаимного отягощения ИМ и ряда сопутствующих заболеваний лежит общность многих факторов риска и звеньев патогенеза, включая микроциркуляторные расстройства и иммуновоспалительные сдвиги, которые могут влиять на измененное течение системной воспалительной реакции (СВР). Однако сведения о механизмах такого влияния единичны, а иногда противоречивы, до сих пор остается нерешенным вопрос о роли «фонового» воспаления в течении и прогнозе ИМ у этой категории пациентов.

В настоящее время наиболее перспективным направлением является мультимаркерная тенденция исследования воспаления с целью диагностики и выработки стратегии профилактики и лечения больных с ОКС. Однако, по мнению английских специалистов, наука еще далека от конечной цели – создания мультимаркерной панели тестов [31].

Заключение

В настоящее время большинство исследователей разделяет точку зрения, что воспаление и гиперхолестеринемия не являются альтернативными факторами в патогенезе атеросклероза и ОКС. Их, скорее, следует рассматривать как два взаимосвязанных механизма атерогенеза. Анализ данных, представленных в отечественной и зарубежной литературе последнего десятилетия, свидетельствует, что маркеры воспаления стали предметом интенсивных исследований в кардиологии. Изучены десятки показателей на предмет их связи с течением и прогнозом ОКС. Выявлена выраженная взаимосвязь интенсивности системной воспалительной реакции с тяжестью клинического течения острого инфаркта миокарда. Установлено, что концентрация маркеров воспаления в крови может зависеть от генетических факторов, влияющих на уровни транскрипции отдельных генов.

Наряду с этим выявлено, что около половины случаев возникновения ОКС не сопровождается заметным повышением содержания в крови СРБ и других изученных маркеров системного воспаления. Клинические исследования по определению диагностической и прогностической значимости белков острой фазы,

включая СРБ, продемонстрировали неоднозначность их уровней в разных группах больных с ОКС.

В иницировании СВР особое место занимает цитокиновая сеть, которая контролирует практически все процессы развития иммунной и воспалительной реактивности. В настоящее время идентифицированы сотни цитокинов, число которых продолжает пополняться. Плейотропность и взаимозаменяемость их биологического действия, противоположные воздействия на разные ткани и сложные их взаимодействия между собой обуславливают низкую степень корреляции уровней различных цитокинов. Все это требует понимания возможных причин изменения их уровня у обследуемых пациентов с ОИМ, что особенно важно при наличии различных форм сопутствующей патологии.

Молекулярно-генетические исследования выявили лишь небольшое количество генов, достоверно ассоциированных с риском ИМ, главным образом, связанных с метаболизмом ЛПНП. Для обоснованных рекомендаций по иммунотерапии необходимо учитывать, что на течение и прогноз ИМ может влиять множество генов и их комбинаций, контролирующих процессы патогенеза заболевания. Исследования в области молекулярной генетики, которые могут служить основой совершенствования терапии и профилактики ИМ еще только начинаются.

Кроме того, использование ограниченного числа биологических маркеров, доступных в клинической практике, может не отражать интенсивности течения воспалительной реакции и угрозы развития острых коронарных явлений. Еще не существует мультимаркерных панелей тестов, которые могли бы быть использованы врачами в клинической практике для быстрого принятия решений. В этой связи актуальной проблемой кардиологии продолжает оставаться определение маркеров СВР, обладающих наибольшими предиктивными возможностями на различных стадиях ОКС, и установление их клинически значимых пороговых уровней. Особое значение имеют маркеры, доступные для использования в клинической практике отделений реанимации и интенсивной терапии.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Kontsevaya AV, Kalinina AM, Koltunov IE, Oganov RG. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation. *Rational Pharmacother Card* 2011; 7(2): 158-66. Russian (Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2011; 7(2): 158-66).
2. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL et al. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res and opinions* 2007;23(3):495-503.
3. Ehrlich AD, Gratsiansky NA. Sharp coronary syndrome without ST liftings in real practice of the Russian hospitals. Comparative data of the registers "RECORD-2" and "RECORD". *Cardiology* 2012;(10):9-16. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов ST в реальной практике российских стационаров. Сравнительные данные регистров «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД». *Кардиология* 2012;(10):9-16).
4. Aronov DM, Lupanov VP. Some aspects of the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis and Dyslipidemia* 2011;(1):48-56. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и Дислипидемии* 2011;(1):48-56).
5. Libby P, Ridker MP, Hansson KG. Inflammation in atherosclerosis. *From pathophysiology to practice*. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:21-9.
6. Liudet L, Rosenblatt-Velin N. Role of innate immunity in cardiac inflammation after myocardial infarction. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013; 5:86-104.
7. Sadeghi MM, Glover DK, Lanza GM. et al. Imaging Atherosclerosis and Vulnerable Plaque. *J Nucl Med* 2010; 51(Suppl 1): 51-65.
8. Ambrose JA, Srikanth S. Vulnerable plaques and patients: improving prediction of future coronary events. *Am J Med* 2010; 123(1): 10-16.
9. Shevchenko OP, Slesareva JS, Shevchenko SA. The role of PAPP-A in the development of atherosclerotic plaque damage in patients with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology* 2011;(2):65-

71. Russian (Шевченко О.П., Слесарева Ю.С., Шевченко А.О. Роль PAPP-A в развитии повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца. Российский Кардиологический Журнал 2011;(2):65-71).
10. Shumakov VA. Acute coronary syndrome: features saving therapy Ukr Kardiolog Journal 2007;5:48-54. Ukraine (Шумаков В.А. Острый коронарный синдром: особенности спасающей терапии. Украинский кардиологический журнал 2007;5:48-54).
11. Mayansky DN. Lectures on Clinical Pathology (guidelines for physicians). Moscow: GEOTAR Media; 2008. Russian (Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии (руководство для врачей). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008).
12. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. Cell Tissue Res 2009;335(1):191-203.
13. Nagornev VA, Voskaniants AN. Modern views on the pathogenesis of atherosclerosis. Journal of Medical Sciences 2006;(9):66-74. Russian (Наторнев В.А., Восканьянц А.Н. Современные представления о патогенезе атеросклероза. Вестник ПАМН 2006;(9): 66-74).
14. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? Atherosclerosis 2008; 197:1-11.
15. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. Circ J 2009;73(4):595-601.
16. Lubos E, Handy DE, Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. Front Biosci 2009; 13: 5323-5344.
17. Lutay MI, Golikova IP, Sloboda VA. Role of endothelial dysfunction, inflammation and dyslipidemia in atherogenesis. Ukr Cardiol Journal 2007;5: 37-47. Ukraine (Лутай М.И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе. Украинский Кардиологический Журнал 2007;5: 37-47).
18. Popova AA, Mayansky SD, Berezikova EN. et al. Endothelial dysfunction and the mechanisms of its formation. Siberian Medical Review 2010;(4):7-11. Russian (Попова А.А., Маянская С.Д., Березикова Е.Н. и др. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования. Сибирское Медицинское Обозрение 2010;(4):7-11).
19. Bepalova ID, Ryzantseva NV, Kalyuzhin VV, et al. Systemic inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome and its associated diseases. Siberian Medical Journal (Irkutsk) 2013;(2):5-9. Russian (Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В. и соавт. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск) 2013;(2):5-9).
20. Couzin J. Cholesterol veers off script. Science 2008; 322: 220-3.
21. Susekov AV, Titov VN, Lankin VZ, et al. Discussion on Article J. Couzin «Cholesterol veers off script». Cardiology Gazette 2009;(1):56-66. Russian (Сусеков А.В., Титов В.Н., Ланкин В.З. и др. Дискуссия по статье J. Couzin «Cholesterol veers off script». Кардиологический Вестник 2009;(1):56-66).
22. Kucharuk VV. Lipid-infiltration theory. Is changing scenario? Cardiology Gazette 2009;1(3):63-66. Russian (Кухарчук В.В. Липидно-инфильтрационная теория. Действительно ли меняется сценарий? Кардиологический Вестник 2009; 1(3): 63-66).
23. Riezebos RK, Laarman GJ, Freek WA. et al. The biochemical aspects of a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Reviews in Cardiovascular Medicine 2012;13(2-3):e70-6.
24. McCullough PA, Peacock WF, O'Neil B. et al. Capturing the pathophysiology of acute coronary syndromes with circulating biomarkers. Rev Cardiovasc Med 2010;11 Suppl 2:3-12.
25. Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, et al. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. Am J Epidemiol 2010; 171(5): 540-549.
26. Oganov RG, Zakirova AD, Zakirova AN, et al. Immunoinflammatory response in acute coronary syndrome. Rational Pharmacother Card 2007;(5):15-9. Russian (Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. и соавт. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007;(5):15-9).
27. Chukaeva II, Bogova OT, Korochkin IM, et al. Myocardial infarction and inflammation. Medical Emergency Conditions 2007;4(11):19-23. Russian (Чукаева И.И., Богова О.Т., Корочкин И.М. и соавт. Инфаркт миокарда и воспаление. Медицина Неотложных Состояний 2007;4(11):19-23).
28. Voqueria LA, Oganov RG, eds. All about cholesterol: a national report. Moscow: NTSSSH n.a. A.N. Bakulev RAMS; 2010. Russian (Бокерия Л.А., Оганов Р. Г., редакторы. Все о холестерине: национальный доклад. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева ПАМН; 2010).
29. Memon L, Spasojevic-Kalimanovska V. et al. Association of C-reactive protein with the Presence and Extent of Angiographically Verified Coronary Artery Disease. Tohoku J Exp Med 2006;209:197-206.
30. Abbasi SH, Boroumand MA. Expanded network of inflammatory markers of atherosclerosis: where are we now? Open Cardiovasc Med J 2010; 4: 38-44.
31. Chan D, Leong LN. Biomarkers in acute myocardial infarction. BMC Medicine 2010;8:34.
32. Kovalenko VN, Talaeva TV, Bratus VV. Cholesterol, triglycerides, lipoprotein metabolism disorders - pathogenetic, diagnostic and prognostic significance in atherosclerosis (review of the literature and our own research). Sov AMS of Ukraine 2009;15(4):685-725. Ukraine (Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Холестерин, триглицериды, нарушения обмена липопротеинов – патогенетическая, диагностическая и прогностическая значимость в атерогенезе (обзор литературы и собственных исследований). Журнал АМН України 2009;15(4):685-725).
33. Arkhipova SV, Zorin NA, Younkun M, et al. Levels of cytokines and acute phase reactants in myocardial infarction in men. Clinical Medicine 2009;(2):20-23. Russian (Архипова С.В., Зорин Н.А., Янкин М.Ю. и соавт. Уровни цитокинов и острофазовых реактантов при инфаркте миокарда у мужчин. Клиническая Медицина 2009;(2):20-23).
34. Raman K., Chong M., Akhtar-Danesh G.G. et al. Genetic markers of inflammation and their role in cardio-vascular disease. Can J Cardiol 2013;29(1):67-74.
35. Milyutina OV, Chicherina EN. Prognostic role of C-reactive protein in the development of risk of cardiac events. Russian Journal of Cardiology 2011;87(1):71-73. Russian (Милюткина О.В., Чичерина Е.Н. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий. Российский Кардиологический Журнал 2011;87(1):71-73).
36. Berezhnaya NM. Cytokine regulation in pathology: the rapid development and the inevitable questions. Cytokines and Inflammation 2007;6(2):26-34. Russian (Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы. Цитокины и Воспаление 2007; 6(2):26-34).
37. Mezhirova NM, Danilova VV, Ovcharenko SS. Pathophysiological and diagnostic aspects of systemic inflammatory response syndrome. Medical Emergency Conditions 2011;1(2):32-33. Russian (Межирова Н.М., Данилова В.В., Овчаренко С.С. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа. Медицина Неотложных Состояний 2011;1(2):32-33).
38. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol Rev 2006;86(2):515-81.
39. Konenkov VI, Shevchenko AV, Prokofiev VF, Maksimov VN. Complex cytokine genotypes as a genetic risk factor for myocardial infarction in men Caucasic population in Russia. Cardiology 2012;(7):22-8. Russian (Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. Максимов В.Н. Комплекс генотипов цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России. Кардиология 2012;(7):22-8).
40. Chukaeva II, Orlova NV, Spiryakina YG, et al. Study of cytokine activity in patients with acute myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology 2010;(4):5-9. Russian (Чукаева И.И., Орлова Н.В., Спирыкина Я.Г. и соавт. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда. Российский Кардиологический Журнал 2010;(4):5-9).
41. Ragino YI. Lipid levels and non-lipid biomarkers in the blood of men with coronary atherosclerosis in Novosibirsk. Russian Journal of Cardiology 2009;(2):31-5. Russian (Рагино Ю.И. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске. Российский Кардиологический Журнал 2009;(2):31-5).
42. George J. Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5:531-540.
43. Batsigov HA, Saifutdinov RG, Tagirova DR, et al. Prognostic significance of leukocytosis in myocardial infarction. Kazan Medical Journal 2010;91(3): 328-30. Russian (Башигов Х.А., Саифутдинов Р.Г., Тагирова Д.Р. и соавт. Прогностическое значение лейкоцитоза при инфаркте миокарда. Казанский Медицинский Журнал 2010;91(3): 328-30).
44. Kachkovskii MA, Rogozina EJ, Chekuldaeva LE, Suvorov AE. Assessing the impact intensity of systemic inflammatory response to the size of myocardial necrosis according to morphometric study. Morphological Gazette 2013;(3):53-6. Russian (Качковский М.А., Рагозина Е.Ю., Чекулдаева Л.Е., Суворов А.Е. Оценка влияния интенсивности системной воспалительной реакции на размер некроза миокарда по данным морфометрического исследования. Морфологические Вестники 2013;(3):53-6).
45. Shesternya P.A., Shulman V.A., Nikulin S.Y. Genetic aspects of myocardial infarction: problems and prospects. Russian Journal of Cardiology 2012; 93(1):4-9. Russian (Шестерня П.А., Шульман В.А., Никулина С.Ю. Генетические аспекты инфаркта миокарда: проблемы и перспективы. Российский Кардиологический Журнал 2012; 93(1):4-9).
46. Zateyshchikov DA, Blagodatskih KA, Pushkov AA, et al. Association of TNF and LTA genes with complications of atherosclerosis in patients undergoing coronary artery disease exacerbation. Clinical Practice 2013;(1):4-11. Russian (Затейшичков Д.А., Благодатских К.А., Пушков А.А., и др. Ассоциация генов TNF и LTA с осложнениями атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. Клиническая Практика 2013;(1):4-11).
47. Kachkovskii MA, Rogozina EJ, Shavkunov SA. Violations of the immune inflammatory response in acute myocardial infarction associated with gene polymorphism mediators of inflammation. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12 Special edition:87. Russian (Качковский М.А., Рагозина Е.Ю., Шавкунов С.А. Нарушения иммунного воспалительного ответа при остром инфаркте миокарда, ассоциированные с полиморфизмом генов медиаторов системы воспаления. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2013; 12 Специальный выпуск:87).
48. Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ. Genetics of myocardial infarction: a progress report. Eur Heart J 2010; 31(8):918-925.
49. Borisov AG, Savchenko AA, Smirnov SV. On the classification of violations of the functional state of the immune system. Siberian Medical Journal 2008;(3):13-8. Russian (Борисов А.Г., Савченко А.А., Смирнова С.В. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы. Сибирский Медицинский Журнал 2008;(3):13-8).
50. Cheresnev VA, Gusev EY, Yurchenko LN. Systemic inflammation: Myth or Reality? Bulletin of the Russian Academy of Sciences 2004;74(3):219-25. Russian (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление: миф или реальность? Вестник Российской Академии Наук 2004;74(3):219-25).
51. Cheresnev VA, Gusev EY. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. Medical Immunology 2012;14(1-2):9-20. Russian (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. Медицинская иммунология 2012;14(1-2):9-20).
52. Talaeva TV, Bratus VV. Role of systemic inflammation in the development of acute coronary syndrome. Ukrainian Journal of Cardiology 2009; Dodatok 1:218-24. Ukraine (Талаева Т.В., Братусь В.В. Роль системного воспаления в развитии острого коронарного синдрома. Укр. Кардиологический Журнал 2009; Додаток 1: 218-24).
53. Gusev EY, Yurchenko LN, Cheresnev VA, Zotova NV. Methodology study of systemic inflammation. Cytokines and Inflammation 2008;7(1):15-23. Russian (Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и Воспаление 2008; 7(1): 15-23).
54. Frolov AG, Nekrasov AA, Kuznetsov AN. Predictors of myocardial infarction and features of postinfarction remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease medicine legkih. Clinical Medicine 2011;(4):66-9. Russian (Фролов А.Г., Некрасов А.А., Кузнецов А.Н. и соавт. Предикторы развития инфаркта миокарда и особенности постинфарктного ремоделирования у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая Медицина 2011;(4):66-9).
55. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. Chest 2010; 137(5): 1091-7.

Поступила: 06.12.2013
Принята в печать: 13.12.2013