

А. Н. Шишкин, А. С. Лоос

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЯ УРОВНЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

ФБГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет

В течение последних лет продолжает активно изучаться проблема взаимосвязи воспаления с течением и исходами инфаркта миокарда (ИМ). В посвященных этому вопросу исследованиях задействованы как рутинные маркеры, такие как уровень лейкоцитов крови, температура тела, уровень фибриногена и т. п., так и дополнительные показатели воспалительного статуса, основным из которых является уровень С-реактивного белка (СРБ) [1, 2]. В настоящее время установлено, что атеросклероз является активным воспалительным процессом, а не простым накоплением липидов в сосудистой стенке. Формирование атеросклеротической бляшки (АСБ), морфологического субстрата ишемической болезни сердца (ИБС) — многофакторный процесс, в котором ведущую роль отводят гипердислипидемии и воспалению. Предполагается, что именно воспаление играет ведущую роль в процессе формирования, прогрессирования и повреждения стабильной АСБ с последующим тромбообразованием и окклюзией пораженного участка артерии, тем самым принимая активное участие в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) [3–8]. Воспаление — это, по сути, реакция на любое тканевое повреждение. Патогенетический каскад запуска нейроэндокринных и метаболических реакций, в котором задействовано более 30 острофазовых белков (БОФ), в целом типичен. БОФ синтезируются под действием различных веществ: интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-1), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и ряда других. Выявлено, что ИЛ-6 является основным индуктором синтеза СРБ в клетках печени. Скорость повышения/снижения концентрации, чувствительность повышения уровней того или иного БОФ в плазме крови варьируют в широких пределах. Наиболее чувствительными признаками воспалительной реакции считаются повышения уровней СРБ и сывороточного амилоида А в плазме крови. После повреждения уровень СРБ значительно повышается уже через 6–8 ч, достигает максимума через 48 ч, при том что период полувыведения и полужизни самого СРБ составляет 48 и 19 ч соответственно. Модифицированные липопротеины (имеющие в составе апо-В 100 и апо-Е белки) вызывают воспаление интимы, активируют макрофаги, которые, в свою очередь, выделяют медиаторы воспалительной реакции (ИЛ, TNF- α , интерфероны), под действием которых синтезируются БОФ (СРБ, аполипопротеин А и другие) [9–11].

Патогенетическая роль воспаления в дестабилизации АСБ представляется в следующем. Стабильная атерома имеет относительно толстую покрывку (более 65 мкм) и сравнительно небольшое липидное ядро (до 30% от общего размера АСБ). Баланс между скоростью синтеза и разрушения коллагена является основополагающим фактором для прочности покрывки АСБ. Основное участие в синтезе коллагена принимают гладкомышечные клетки, а в разрушении — главным образом макрофаги. В свою очередь, при активном воспалении макрофаги опосредованно разрушают коллаген.

Большое количество цитокинов, экспрессия молекул адгезии в месте повреждения покрышки способствует инфильтрации АСБ клетками воспаления, в первую очередь макрофагами, Т-лимфоцитами, тканевыми базофилами, которые, в свою очередь, через синтез интерферона-гамма, протеолитических ферментов и металлопротеиназ усугубляют истончение и повреждение покрышки АСБ, способствуя ее разрыву и «обнажению» липидного ядра. Липидное ядро содержит наибольшее количество тканевого фактора инициации внешнего пути свертывания крови и стимуляции образования тромбина, таким образом запускается тромбообразование. Провоспалительные цитокины не только приводят к дестабилизации АСБ, но и напрямую способствуют возникновению атеротромбоза через активацию тромбоцитов и подавление факторов фибринолиза [9, 12, 13]. Исследование REVERSAL (The Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering) было первым, в котором учеными была подтверждена с помощью внутрисосудистой эхографии роль воспаления в прогрессировании и дестабилизации АСБ [14, 15]. В настоящее время появились данные, что СРБ может иметь самостоятельное значение в патогенезе развития атеросклероза, дестабилизации АСБ и последующего тромбообразования [16], а не только маркировать наличие и степень системного воспаления. СРБ связывается с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), особенно с модифицированными ЛПНП, накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий. Эффекты накопления СРБ в АСБ проявляются в следующем: СРБ запускает классический путь активации системы комплемента, связанный с ЛПНП, стимулирует макрофаги, выработку тканевого фактора моноцитами периферической крови, повышает активность Т- и В-лимфоцитов, а также натуральных киллеров, увеличивает образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками. Некоторые лабораторные исследования внутривенного введения СРБ животным и здоровым добровольцам показали повышение воспалительного процесса, прогрессирование атеросклероза и активацию коагуляции, что показывает очевидность прямой роли СРБ в патогенезе ИБС.

Необходимо также подчеркнуть роль факторов воспаления в возникновении эндотелиальной дисфункции, которая проявляется в данном случае в локальной десквамации эндотелиальных клеток с высвобождением тканевого фактора и соответственно запуском процесса тромбообразования. Pasceri et al. показали, что инкубация с человеческим рекомбинантным СРБ провоцирует 10-кратное увеличение экспрессии адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, также как и при активации интерлейкином-1-бета [17]. Более того, было показано, что СРБ снижает продукцию оксида азота (NO) и простагличина эндотелиальными клетками, усиливая свою роль в атеросклеротическом процессе [18, 19].

Многими исследователями проводится поиск простых для определения в реальной клинической практике показателей, которые могли бы быть полезными в определении стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний, оценке прогноза у больных, перенесших ИМ, определении риска развития осложнений. В некоторых относительно давно проведенных проспективных эпидемиологических исследованиях была проведена попытка установить связь между такими маркерами воспаления, как количество лейкоцитов, фибриногена и риском ИБС, однако подтверждения это на тот момент не получило [20–22]. В настоящее время установлена как патогенетическая, так и предикторная роль лейкоцитоза у больных атеросклерозом. По мнению многих ученых лейкоциты играют важную роль в атерогенезе. В многочисленных

исследованиях показано, что повышенное общее содержание лейкоцитов (ОСЛ) периферической крови является предиктором неблагоприятного прогноза у лиц, перенесших острый коронарный синдром. При этом имеются данные, что прогностическое значение лейкоцитоза, по крайней мере, не уступает информативности такого маркера воспаления, как СРБ. В большом проспективном исследовании американскими учеными исследовались значения ОСЛ и их конкретных подтипов для оценки риска смерти или развития ИМ. ОСЛ было независимым предиктором смерти/ИМ, хотя большая прогностическая ценность была выявлена для нейтрофилов (выше $6,6 \times 10^9/\text{л}$) и лимфоцитов (ниже $1,2 \times 10^9/\text{л}$). Оптимальным предиктором неблагоприятного события признано соотношение нейтрофилы/лимфоциты с 2,2-кратным увеличением риска в верхнем ($>4,71$) его квантиле. Таким образом, исследователи считают, что полученные данные могут использоваться для простой и быстрой риск-стратификации больных ИБС с целью более агрессивного ведения пациентов высокого риска [23].

Прогностическая роль лейкоцитоза и температуры тела у больных ИМ была также оценена в большом международном исследовании The Complement And Reduction of INfarct size after Angioplasty or Lytics (CARDINAL). Пациенты, имевшие при поступлении больший лейкоцитоз, были моложе, имели большую продолжительность симптомов. У них чаще отмечался 3 и 4 класс острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip, передняя локализация ИМ, больший подъем сегмента ST и большее начальное содержание МВ-КФК. Содержание лейкоцитов прямо коррелировало с размерами ИМ. При этом зона ИМ была вдвое выше у больных с лейкоцитозом верхнего квантиля, чем у пациентов с наименьшим количеством лейкоцитов. Кардиогенный шок также чаще развивался у больных с высоким лейкоцитозом (6,6% в верхнем квантиле против 2,6% в нижнем квантиле лейкоцитоза; $p = 0,054$), а 6-месячная летальность соответственно выше (8,5% против 4,9%; $p = 0,033$). У пациентов, имевших более высокий лейкоцитоз к концу первых суток, чаще отмечались застойная сердечная недостаточность и летальные исходы на 90-е сутки (7,2% против 1,9%; $p = 0,042$). Значения таких простых маркеров воспаления, как лейкоцитоз и температура, полученные при поступлении больных ИМ в стационар, были связаны с критериями высокого риска. Однако только начальное содержание лейкоцитов в крови коррелировало с клиническими исходами. Остается неясным, является лейкоцитоз простым маркером неблагоприятных исходов или каким-либо образом причинно связан с ними. Температура тела, измеренная при поступлении, также была связана с большей длительностью симптомов, более высоким уровнем МВ-КФК. Однако связи с содержанием лейкоцитов не отмечено. Размеры ИМ, оцененные через 72 ч, были одинаковы у больных с верхним и нижним квантилями температуры. 90-дневная и 6-месячная летальность, частота шока и сердечной недостаточности также не коррелировали с температурой тела [24]. В отношении первичного определения риска американские ученые решили оценить связь содержания лейкоцитов крови и последующих сердечно-сосудистых событий на большой когорте женщин (свыше 70 тысяч) в постменопаузе (The Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS)). Женщины, вошедшие в верхний квантиль лейкоцитоза ($6,7\text{--}15 \times 10^9$), были на 1,5 года старше, чаще имели такие факторы риска, как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), курение и отягощенная наследственность. Масса тела, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) были прямо, а уровень физической активности обратно связаны с уровнем лейкоцитов крови. Все различия были высокодостоверны ($p < 0,001$).

В верхнем квартиле лейкоцитоза риск развития инфаркта миокарда, инсульта и общей смертности также увеличивался на 40, 46 и 50% соответственно. Отмечено, что риск больших сердечно-сосудистых событий составил 1,11 при повышении содержания лейкоцитов на каждые $1 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$). Уровень лейкоцитов крови — стабильный, хорошо стандартизированный, общедоступный и недорогой показатель системного воспаления, который демонстрирует высокую и независимую роль в прогнозировании сердечно-сосудистых событий и общей смертности. По мнению авторов, содержание лейкоцитов выше $6,7 \times 10^9/\text{л}$ поможет выявлять пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, у которых отсутствуют традиционные факторы риска [25].

Связь между уровнем фибриногена плазмы крови и риском ИБС отмечена во многих проспективных исследованиях. Исследования проводились у лиц, не имевших анамнеза сердечно-сосудистой патологии, в которых была отмечена умеренная по силе связь между уровнем фибриногена и развитием ИБС, инсультов, смерти от сосудистых и несосудистых причин. Эта связь лишь незначительно ослабевала при поправке на известные «традиционные» факторы сердечно-сосудистого риска. Однако какого-либо диагностического порога в уровне фибриногена в пределах его нормальных значений обнаружено не было. Однако, как подчеркивают исследователи, оценка причинно-следственных отношений повышенного уровня фибриногена и развития сердечно-сосудистого заболевания требует дальнейшего специального изучения [26]. В продолжение к исследованиям связей «рутинных» маркеров воспаления с развитием ИБС было установлено, что самые достоверные связи были продемонстрированы на примере СРБ и сывороточного амилоида А [27–32]. Среди многочисленных циркулирующих биомаркеров воспаления наиболее широко изучаемым и спорным является высокочувствительный острофазовый белок — СРБ [33–35]. В исследованиях было показано, что уровни СРБ в общей популяции являются предиктором будущих сердечно-сосудистых событий, включая первичный ИМ, инсульт, развитие облитерирующих заболеваний периферических артерий [36, 37]. «Терапевтическое Исследование Здоровья» (PHS) было первым большим проспективным исследованием, в котором был показан относительный риск первичного ИМ и инсульта, прямо зависящий от уровней высокочувствительного СРБ (hs-CRP) [38]. Другое широкомасштабное проспективное исследование у женщин в постменопаузальном периоде давало прямое сравнение по некоторым маркерам воспаления и обнаружило, что hs-CRP был единственным высоким предиктором сердечно-сосудистых событий среди 12 исследованных маркеров. По данным других наблюдений было выявлено, что ценность совместного определения предикторов риска (уровней липидов крови и маркеров воспаления) гораздо более значима, чем определение уровней липидов крови отдельно [39]. При проведении прямого сравнения предикторных значений ХС ЛПНП относительно СРБ в развитии первичных сердечно-сосудистых событий среди здоровых лиц относительные предикторные значения СРБ были значительно сильнее, чем уровни ХС ЛПНП для общего числа сердечно-сосудистых событий, коронарных событий, ишемических инсультов и сердечной смерти. Сочетанные значения ХС ЛПНП и hs-CRP показали, что у лиц с низким СРБ и низким ХС ЛПНП выживаемость при развитии сердечно-сосудистых событий гораздо выше [40]. Вместе с тем установлена достоверная корреляция между уровнями hs-CRP и тяжестью поражения миокарда при ОКС [41]. Также было показано, что как очень высокие, так и очень низкие значения уровней СРБ несут важную прогностическую ценность в сердечно-сосудистом риске [42]. Рядом исследователей

была проведена попытка установить связь между генетически повышенным СРБ и риском ИБС. Было показано, что полиморфизм в генах, кодирующих синтез СРБ, сопровождается повышенным уровнем СРБ в плазме крови, но сам по себе полиморфизм не увеличивает риска ИБС или цереброваскулярной болезни. Поэтому, полагают исследователи, повышенный уровень СРБ является просто маркером атеросклероза и ишемической сосудистой патологии, но причинно не связан с ними [43].

Множество исследований, включая некоторые мета-анализы, демонстрируют СРБ как независимый прогностический фактор сердечно-сосудистого риска [44, 45]. На основании результатов больших эпидемиологических исследований СРБ в настоящее время становится широко используемым, недорогим тестом для определения сердечно-сосудистого риска, а поскольку СРБ имеет самостоятельное прогностическое значение, следует рассмотреть возможность включения его в перечень «традиционных» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [46–48].

Таким образом, системное воспаление при атеросклерозе является еще одной гранью патогенеза данного заболевания. Основные доступные к определению в клинике маркеры воспаления, как показали многочисленные исследования, могут быть использованы для определения риска развития осложнений, тяжести течения и прогноза у больных с атеросклерозом. Воспалительная реакция является безусловной точкой приложения для терапевтического воздействия с целью достижения наилучшего результата в лечении как неосложненного атеросклероза, так и его грозных осложнений, одним из которых и, пожалуй, самым грозным является развитие ИМ.

Литература

1. Paul A., Ko K. W., Li L. et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation*. 2004. Vol. 109(5). P. 647–655.
2. Ridker P. M. JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial // *Circulation*. 2003. Vol. 108(19). P. 2292–2297.
3. Tracy R. P. Inflammation in cardiovascular disease // *Circulation*. 1998. Vol. 97. P. 2000–2002.
4. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med*. 1999. Vol. 340. P. 115–126.
5. Paoletti R., Gotto A. M. Jr., Hajjar D. P. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy // *Circulation*. 2004. Vol. 109. Suppl. 1. P. III20–III26.
6. Shishehbor M. H., Bhatt D. L. Inflammation and atherosclerosis // *Curr Atheroscler Rep*. 2004. Vol. 6. P. 131–139.
7. Libby P., Ridker P. M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 1135–1143.
8. Mills R., Bhatt D. L. The Yin and Yang of arterial inflammation // *J Am Coll Cardiol*. 2004. Vol. 44. P. 50–52.
9. Тутов В. Н., Осипов С. Г. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот. М.: Фонд «Клиника XXI века», 2003. 156–173 с.
10. Jones N. L., Saunders J. A., Mallory R. R. // *J Lipid Res*. 2000. Vol. 41. P. 1823–1831.
11. Ley K., Huo Y. // *J Clin Invest*. 2001. Vol. 107. P. 1209–1210.
12. Libby P., Ridker P. M. Novel inflammatory markers of coronary risk // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 1148–1150.
13. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes // *Am J Cardiol*. 2001. Vol. 88. P. 10–15.

14. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 352. P.29–38.
15. Karha J., Bhatt D.L. Plaque regression—a new target for anti-atherosclerotic therapy // *Am Heart J*. 2005. Vol. 149. P.384–387.
16. Danenberg H.D., Szalai A.J., Swaminathan R. V. et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice // *Circulation*. 2003. Vol. 108(5). P.512–515.
17. Pasceri V., Willerson J. T., Yeh E. T. H. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P.2165–2168.
18. Verma S., Wang C. H., Li S. H. et al. A self-fulfilling prophecy. C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P.913–919.
19. Venugopal S.K., Devaraj S., Jialal I. C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells // *Circulation*. 2003. Vol. 108. P.1676–1678.
20. Meade T. W., Mellows S., Brozovic M. et al. Haemostatic Function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study // *Lancet*. 1986. Vol. 2. P.533–537.
21. Kannel W.B., Wolf P.A., Castelli W.P. et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study // *JAMA*. 1987. Vol. 258. P.1183–1186.
22. Yarnell J. W., Baker I. A., Sweetnam P.M. et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies // *Circulation*. 1991. Vol. 83. P.836–844.
23. Horne B.D., Anderson J.L., John J.M. et al. Which White Blood Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk // *J Am Coll Cardiol*. 2005. Vol. 45. P.1638–1643.
24. Patel M.R. et al. Prognostic Usefulness of White Blood Cell Count and Temperature in Acute Myocardial Infarction (from the CARDINAL Trial) // *J Am Coll Cardiol*. 2005. Vol. 95. P.614–618.
25. Margolis K.L. et al. Leukocyte Count as a Predictor of Cardiovascular Events and Mortality in Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative Observational Study // *Arch Intern Med*. 2005. Vol. 165. P.500–508.
26. Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality: An Individual Participant Meta-analysis. Fibrinogen Studies Collaboration // *JAMA*. 2005. Vol. 294. P.1799–1809.
27. Ridker P.M., Haughe P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease // *J Investig Med*. 1998. Vol. 46. P.391–395.
28. Kuller L. H., Tracy R. P., Shaten J. et al. Relation of C-Reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Am J Epidemiol*. 1996. Vol. 144. P.537–547.
29. Ridker P.M., Buring J.E., Shih J. et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P.731–733.
30. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 342. P.836–843.
31. Tracy R. P., Lemaitre R.N., Psaty B.M. et al. Relationship of C-reactive Protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997. Vol. 17. P.1121–1127.
32. Kop W.J., Gottdiener J.S., Tangen C.M. et al. Inflammation and coagulation factors in persons >65 years of age with the symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia // *Am J Cardiol*. 2002. Vol. 89. P.419–424.
33. Tracy R. P. Hemostatic and inflammatory markers as a risk factors for coronary disease in the elderly // *Am J Geriatr Cardiol*. 2002. Vol. 11. P.93–100,107.
34. Apple F.S., Wu A.H., Mair J. et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome // *Clin Chem*. 2005. Vol. 51. P.810–824.
35. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R. W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from

the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 499–511.

36. Shishehbor M. H., Patel T., Bhatt D. L. et al. Using statins to treat inflammation in acute coronary syndromes: Are we there yet // *Clev Clin J Med*. 2006. Vol. 73. P. 760–766.

37. Grundy S. M., Bazzarre T., Cleeman J. et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high risk patient for primary prevention: medical office assessment // *Circulation*. 2000. Vol. 101. P. e3–e11.

38. Ridker P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention // *Circulation*. 2003. Vol. 336. P. 973–979.

39. Ridker P. M., Hennekens C. H., Buring J. E., Rifai N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women // *NEJM*. 2000. Vol. 342. P. 836–843.

40. Ridker P. M., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events // *NEJM*. 2002. Vol. 347. P. 1557–1565.

41. Чазова Т. Е., Масенко В. П., Зыков К. А. и соавт. Роль факторов воспаления в развитии острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нарушенной толерантностью к глюкозе // *Терапевтический архив*. 2007. Т. 6. С. 60–64.

42. Ridker P. M., Cook N. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 1955–1959.

43. Zacho J., Tybjaerg-Hansen A., Jensen J. S. et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 359. P. 1897–1908.

44. Shishehbor M. H., Bhatt D. L., Topol E. J. Using C-reactive protein to assess cardiovascular disease risk // *Cleve Clin J Med*. 2003. Vol. 70. P. 634–640.

45. Shishehbor M. H., Hazen S. L. Inflammatory and oxidative markers in atherosclerosis: relationship to outcome // *Curr Atheroscler Rep*. 2004. Vol. 6. P. 243–250.

46. Pearson T. A., Mensah G. A., Alexander R. W. et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 499–504.

47. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов // *РМЖ*. 2001. Т. 9, № 10. С. 418–422.

48. Corrado E., Novo S. Evaluation of C-reactive protein in primary and secondary prevention // *J Investig Med*. 2007. Vol. 55(8). P. 430–438.

Статья поступила в редакцию 20 марта 2012 г.