

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1707>

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

М.И. Казакова^{1,2}, Е.А. Высоцкая³, Н.П. Митьковская^{2,3}

Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь¹

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь²

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь³
dr.1kazakova@yandex.by>

УДК 616.13-004.6-002-092

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, цитокины, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ревматические заболевания.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. М.И. Казакова, Е.А. Высоцкая, Н.П. Митьковская. Роль воспаления в патогенезе атеросклероза. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1707–1713.

Несмотря на достижения в области диагностики и лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, частота развития сердечно-сосудистых осложнений остается достаточно большой. Основной причиной развития ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы является атеросклероз. За последние три десятилетия были получены результаты исследований, свидетельствующие о том, что атеросклероз является воспалительным заболеванием. Широко признано, что как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ важны для инициации и прогрессирования атеросклероза, который в основном состоит из моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Кроме того, известно, что воспалительные биомаркеры, такие как высокочувствительный С-реактив-

ный белок и интерлейкин-6, предсказывают будущие сердечно-сосудистые события, а также обычный холестерин липопротеинов низкой или высокой плотности. Таким образом, современное понимание воспалительных механизмов атеросклероза привело к изучению новых терапевтических подходов, при которых уменьшение сосудистого воспаления само по себе может снизить частоту критических сердечно-сосудистых событий. В представленной обзорной статье сначала обрисованы механизмы развития атеросклероза, уделяя особое внимание их воспалительным аспектам, затем представлены несколько критических биомаркеров воспаления, которые могут быть использованы для стратификации сердечного риска у пациентов с ишемической болезнью сердца.

THE ROLE OF INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

M. Kazakova^{1,2}, K. Vysotskaya³, N. Mitkovskaya^{2,3}

Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus¹

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus²

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus³

Key words: atherosclerosis, inflammation, cytokines, neutrophil-lymphocytic index, rheumatic diseases.

FOR REFERENCES. M. Kazakova, K. Vysotskaya, N. Mitkovskaya. The role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1707–1713.

Despite advances in the field of diagnosis and treatment of patients with coronary heart disease, the incidence of cardiovascular complications remains quite high. The main factor in the development of ischemic diseases of the cardiovascular system is atherosclerosis. Over the past three years, research findings have been obtained indicating that atherosclerosis is an inflammatory disease. It is widely accepted that both innate and adaptive immune responses are important for initiation and progression of atherosclerosis, which mainly consist of monocytes, macrophages, neutrophils, T lymphocytes, and B lymphocytes. Moreover, inflammatory biomarkers

such as high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 are known to predict future cardiovascular events, as well as conventional low-density or high-density lipoprotein cholesterol. Thus, current understanding of the inflammatory mechanisms of atherosclerosis have led us to explore novel therapeutic approaches that reducing vascular inflammation itself could lower the rates of critical cardiovascular events. In this review, we will first outline the mechanisms of atherosclerosis, especially focusing on their inflammatory aspects. Then we will introduce several critical inflammatory biomarkers that contribute to risk stratification of clinical cardiovascular events.

Введение

Атеросклероз является патоморфологической основой нескольких клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушение мозгового кровообращения и заболевания периферических артерий. Уже несколько десятилетий патология сердечно-сосудистой системы занимает лидирующее положение в структуре смертности и заболеваемости населения по всему миру.

Атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся активацией эндотелиальных клеток, накоплением окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), миграцией лимфоцитов и моноцитов в субэндотелиальный слой, пролиферацией гладкомышечных клеток, формированием пенистых клеток, апоптозом клеток, некрозом, фиброзом и местным воспалением. Атерогенез рассматривается, как динамичный воспалительный процесс, начиная с появления жировых пятен и полос с последующим прогрессированием атеросклеротического процесса до дестабилизации бляшек и развития тромбозов. В инициации и прогрессировании атеросклероза участвуют как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции [1, 2]. Уже на ранних стадиях атерогенеза присутствуют воспалительные клетки (макрофаги и Т-лимфоциты). Как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ при атеросклерозе управляется рядом цитокинов, которые регулируют все стадии заболевания.

Патогенез атеросклероза

На стадии инициации атеросклероза ведущая роль отводится развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД). Можно выделить следующие группы факторов, приводящие к ЭД: метаболические расстройства (инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, гипергомоцистеинемия, иммунный механизм (при хронических инфекционных и неинфекционных воспалительных процессах), гемодинамический механизм (атеросклероз имеет тенденцию возникать в бифуркации артерий, где есть турбулентный ток крови).

В норме клетки эндотелия и гладкомышечные клетки (ГМК) обеспечивают целостность и эластичность артериальной стенки, ограничивая ее инфильтрацию клетками иммунной системы [3]. Во время воспалительного процесса происходит активация этих клеток и их нормальные функции нарушаются, что способствует развитию атеросклеротических бляшек (рисунок 1).

Активированные эндотелиоциты экспрессируют факторы воспаления (интерлейкин (IL)-8, моноцитарный хемотрактантный белок-1, молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекулы сосудистой адгезии-1 (VCAM-1), Е-селектин, Р-селектин и другие), которые направляют лимфоциты и моноциты к поверхности эндотелия, вызывают их адгезию и активацию. Моноциты и лимфоциты, связываясь с эндотелием, мигрируют в субэндотелиальное пространство. Моноциты дифференцируются в мак-

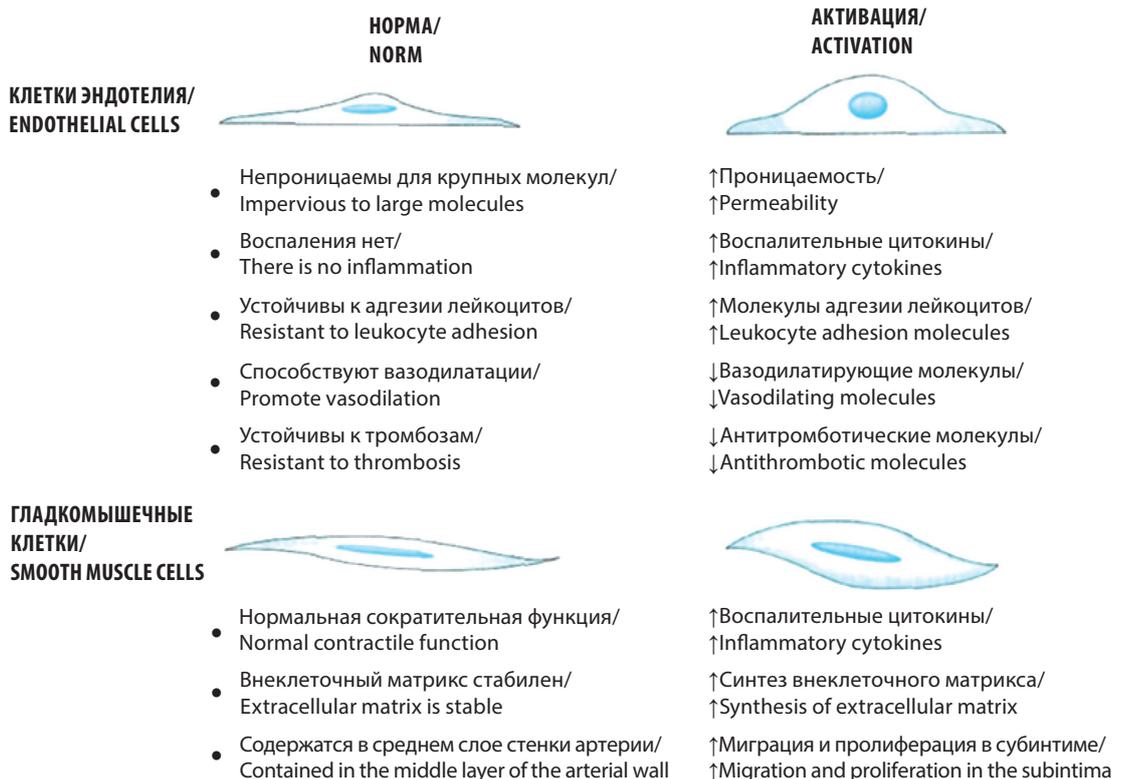


Рисунок 1.
Активация
эндотелиальных
и гладкомышечных
клеток при воспалении

Figure 1.
Activation of endothelial
cells and smooth
muscle cells during
inflammation

рофаги, которые начинают поглощать модифицированные ЛПНП. Так они превращаются в насыщенные липидами пенные клетки. Дальнейшая перегрузка липидами пенных клеток вместе с нарушенным клеточным и липидным гомеостазом запускает апоптоз пенных клеток, приводящий к образованию некротического ядра в атеросклеротической бляшке и усилению воспалительной реакции.

В ответ на стимуляцию цитокинов ГМК выделяют специализированные ферменты (матриксные металлопротеиназы), способствующие растворению эластина и коллагена [4]. ГМК мигрируют из медиального слоя артерии в интиму, где происходит их пролиферация, они поглощают модифицированные липопротеины и секретируют белки внеклеточного матрикса, которые стабилизируют бляшки (фиброзная покрывка). Продолжающееся воспаление, управляемое цитокинами, дестабилизирует бляшки путем снижения продукции белков внеклеточного матрикса, увеличения продукции или активности матриксных металлопротеиназ, разрушающих внеклеточный матрикс, и снижения экспрессии или активности ингибиторов этих ферментов. Повреждение фиброзной покрывки атеросклеротической бляшки приводит к активации свертывающей системы крови и образованию тромба, что в конечном итоге приводит к клиническим осложнениям (рисунок 2). Цитокины влияют на все стадии патогенеза атеросклероза [5, 6].

Системное воспаление и атеросклероз

В патогенезе атеросклероза также важную роль играют заболевания, характеризующиеся длительным системным воспалением. К ним относятся коллагенозы, системные васкулиты, аутоиммунные заболевания. Хронические воспалительные ревматические заболевания, такие как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ) и анколозирующий спондилоартрит (АС), ассоциированы с высокой распространенностью ССЗ, что, в свою очередь, увеличивает заболеваемость и смертность у пациентов.

Ревматоидный артрит

Известно, что пациенты с РА имеют повышенный риск ССЗ по сравнению с контрольной группой. Существующие модели оценки риска ССЗ, используемые для общей популяции, недооценивают риск ССЗ при РА. Проведенный в 2008 г. метаанализ 24 рандомизированных клинических исследований (включено 111 758 пациентов с РА) пока-

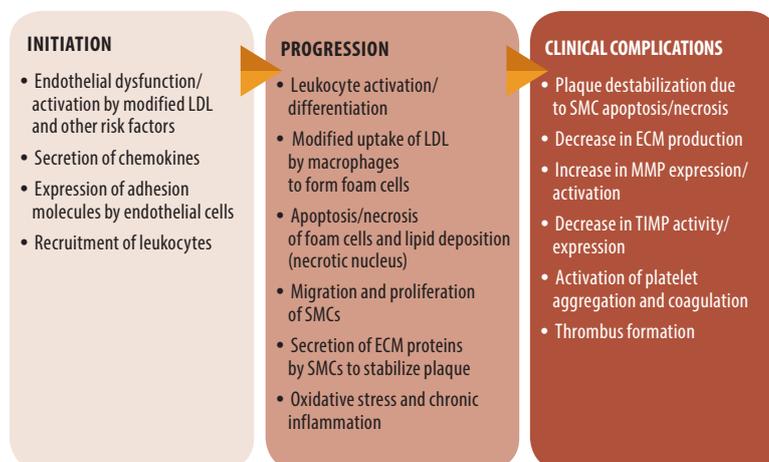


Примечания: ВКМ – внеклеточный матрикс; ЛПНП – липопротеин низкой плотности; ММП – матриксная металлопротеиназа; ГМК – гладкомышечные клетки; ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназы.

зал, что риск смерти от ССЗ у пациентов с РА выше на 50% (стандартизированный коэффициент смертности = 1,5, 95% ДИ 1,39-1,61) [7]. Целевая группа EULAR (Европейский альянс ассоциаций ревматологов) в 2009 году рекомендовала, чтобы оценка риска ССЗ у пациентов с РА была умножена на 1,5 при наличии определенных характеристик заболевания (длительность заболевания более 10 лет; РФ- или АЦЦП-позитивность; наличие внесуставных проявлений). В 2017 году эта рекомендация была перенесена в обновленные рекомендации EULAR для всех пациентов с РА. Субклинический атеросклероз встречается у каждого третьего пациента с РА. Быстрое прогрессирование атеросклероза и развитие хронической сердечной недостаточности обуславливает высокую смертность от сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов.

Рисунок 2. Патогенез атеросклероза

Figure 2. Pathogenesis of atherosclerosis



Note: ECM – extracellular matrix (внеклеточный матрикс); LDL – low-density lipoprotein (липопротеин низкой плотности); MMP – matrix metalloproteinase (матриксная металлопротеиназа); SMC – smooth muscle cells (гладкомышечные клетки); TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinase (тканевой ингибитор металлопротеиназы).

Системная красная волчанка

У пациентов с СКВ и/или антифосфолипидным синдромом (АФС) смертность от ССЗ больше в 2–3 раза, по сравнению с общей популяцией. Исследования, изучающие субклинический атеросклероз у пациентов с СКВ и АФС, выявили более высокую толщину интима-медиа сонных артерий и большую распространенность атеросклеротических бляшек (почти в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой) [8, 9]. Кроме того, у лиц с СКВ частота ишемического инсульта или инфаркта миокарда (ИМ) увеличивается в два раза по сравнению с общей популяцией [10]. По данным проспективных исследований только у 10 % пациентов с СКВ наблюдаются клинические проявления атеросклероза

Анкилозирующий спондилартрит

Мета-анализ 18 исследований показал повышенный риск развития острого коронарного синдрома и инсульта у пациентов с анкилозирующим спондилартритом по сравнению с контрольной группой [11, 12]. Интересно, что эффективный контроль заболевания и эффективное подавление воспаления у этих пациентов ассоциируются с более замедленным развитием атеросклероза, что еще раз указывает на то, что хроническое воспаление оказывает пагубное влияние на функцию эндотелия [13, 14].

Маркеры воспаления при атеросклерозе

С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) отсутствует в здоровой стенке сосуда, но он становится обнаружимым на ранних стадиях атерогенеза и накапливается во время прогрессирования атеросклероза. Хотя уровни сывороточного С-реактивного белка повышаются

после различных неспецифических воспалительных стимулов, накапливаются доказательства того, что СРБ, измеренный с помощью высокочувствительного анализа (hsСРБ), может предсказывать будущие сердечно-сосудистые события независимо от традиционных факторов риска [15, 16].

Выявление высокочувствительного СРБ (hs-СРБ) имеет прогностическую ценность при ССЗ [17, 18], а также является фактором риска и биомаркером ССЗ [19, 20]. Исследования показали, что определение уровня СРБ может помочь выявить ранние осложнения у пациентов с острым инфарктом миокарда и острой ишемической болезнью сердца [21, 22].

В исследовании Danesh J. анализ более 6000 пациентов выявил повышенный риск острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с более высоким уровнем СРБ [23]. Эти более крупные популяционные исследования показали, что СРБ может быть предиктором ССЗ.

Для пациентов со стабильной или нестабильной стенокардией определение уровня СРБ в сыворотке крови может предсказать коронарные события [23], а определение уровня СРБ в плазме крови в режиме реального времени у пациентов с нестабильной стенокардией после выписки может эффективно предсказать риск повторных коронарных событий [24, 25]. Таким образом, СРБ может предсказать тяжесть ССЗ, а определение уровня СРБ может эффективно предотвратить ССЗ. Основные клинические исследования, изучающие взаимосвязь между СРБ и ССЗ, представлены в таблице 1.

Интерлейкин-6

Интерлейкин-6 включает систему врожденного и адаптивного иммунитета и участвует в регуляции как острой воспалительной реакции, так и хронического воспаления [26]. Более двух десятков проспективных когортных исследований показывают, что, наряду

Таблица 1. Основные клинические исследования, изучающие взаимосвязь между СРБ и атеросклерозом

Авторы, год	Дизайн исследования	Пол	Количество участников	СРБ, мкг/мл	Корреляция между СРБ и ССЗ
Ридкер и др., 1997	Здоровое население	М	543	1.51–1.13	Прогнозирование
Хаверкейт Ф. и др., 1997	Амбулаторные пациенты со стенокардией	М+Ж	2121	> 3,6	Прогнозирование
Ридкер П.М. и др., 1999	Уровень холестерина и повторяющиеся события; случайно выбранные участники	М+Ж	472	< 4,5	Положительный СРБ↓ССЗ↓
Кениг, W и др., 1999	Общая популяция	М	936	0,05–90,8	Прогнозирование
Данеш, Дж. и др., 2000	Общая популяция	М	1531	> 2,4	Прогнозирование
Ридкер П.М. и др., 2002	Здоровое население	Ж	27939	1.4–2.3	Прогнозирование
Данеш Дж. и др., 2004	Население с сердечно-сосудистыми заболеваниями	М+Ж	18569	1,75 ± 5,3	Прогнозирование
Ридкер и др., 2008	Здоровое население (гиперлипидемия, уровень hs-СРБ)	М+Ж	17802	~ 4,2	Положительный СРБ↓ ССЗ↓ЛПНП↓
Ридкер и др., 2017	Предыдущий инфаркт миокарда, уровень hs-СРБ	Ж	10061	~ 4,2	Положительный СРБ↓ ССЗ↓

Authors, year	Medical history	Sex	Number of participants	CRP, µg/ml	Correlation between CRP and CVD
Ridker et al, 1997	Healthy population	M	543	1.51–1.13	Prediction
Haverkate F et al, 1997	Outpatients with angina pectoris	M + F	2121	> 3,6	Prediction
Ridker PM et al, 1999	Cholesterol and recurrent events; randomly selected participants	M + F	472	< 4,5	Positive CRP↓CVD↓
Koenig, W et al, 1999	General population	M	936	0,05–90,8	Prediction
Danesh, J et al, 2000	General population	M	1531	> 2,4	Prediction
Ridker PM et al, 2002	Healthy population	F	27939	1.4–2.3	Prediction
Danesh J et al, 2004	Cardiovascular disease population	M + F	18569	1,75 ± 5,3	Prediction
Ridker et al, 2008	Healthy population (hyperlipidemia, hs-CRP level)	M + F	17802	~ 4.2	Positive CRP↓ CVD↓LDL↓
Ridker PM et al, 2017	Previous myocardial infarction, hs-CRP level	F	10061	~ 4.2	Positive CRP↓ CVD↓

Table 1. Main clinical studies exploring the relationship between CRP and atherosclerosis

с hsCRP, IL-6 связан с сердечно-сосудистым риском независимо от традиционных факторов риска [27]. Уровень IL-6 в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца выше, чем у здоровых людей. Повышенный уровень IL-6 связан с наличием и тяжестью коронарного и периферического атеросклероза. Кроме того уровень IL-6 был значительно повышен в случаях разрыва бляшки [28]. Было обнаружено, что генетический дефицит IL-6 усиливает образование атеросклеротических бляшек, связанных с питанием. Также уровни IL-6 коррелируют с эндотелиальной дисфункцией и субклиническим атеросклерозом. Следовательно, IL-6 может быть потенциальным маркером для прогнозирования уязвимости атеросклеротических бляшек [16].

Галектин-3

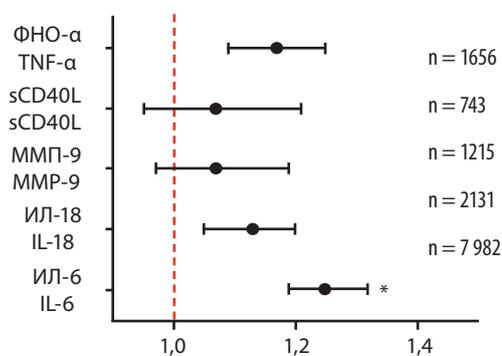
Галектин-3 (Gal-3) в настоящее время рассматривается как потенциальный биомаркер воспаления сердечно-сосудистой системы. Gal-3 был идентифицирован как провоспалительная молекула, которая управляет воспалительной реакцией и окислительным стрессом. Также, Gal-3 оказывает влияние на прогрессирование атеросклероза, включая эндотелиальную дисфункцию, липидный эндоситоз и миграцию гладкомышечных клеток. Gal-3 является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. 10-летнее когортное исследование с участием 7968 участников показало, что население с высоким уровнем Gal-3 склонно страдать от сердечно-сосудистых заболеваний [30, 31]. Пожилые люди (средний возраст 69 лет) с низким содержанием Gal-3 имели удивительно низкий сердечно-сосудистый риск в течение периода наблюдения в 2,7 года [32]. В исследовании Madrigal-Matute et al. показали, что у пациентов с атеросклерозом сонных артерий уровень Gal-3 повышен по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Также показано, что Gal-3 является значимым и независимым предиктором коронарного атеросклероза [30].

Гематологические индексы

В последнее время возросло внимание к гематологическим показателям в качестве маркеров для оценки тяжести поражения коронарных сосудов и стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца. Это объясняется тем, что циркулирующие клетки крови принимают непосредственное участие в воспалительных реакциях, механизме развития атеросклероза и его осложнениях. Также исследование гематологических показателей является несложным и легкодоступным в рутинной клинической практике.

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR) – это расчетный показатель, получаемый путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное содержание лимфоцитов. NLR является недорогим и легкодоступным маркером воспаления, который может помочь в стратификации риска пациентов с различными ССЗ в дополнение к традиционно используемым маркерам. Определение NLR показало свою прогностическую ценность для оценки тяжести поражения коронарных артерий.

В исследовании Н. Кауа и соавт. [33] установили, что показатель NLR был выше



Примечание: ФНО-α – Фактор некроза опухоли-α, sCD40L – растворимая форма CD40-лиганд, ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9, ИЛ-18 – интерлейкин-18, ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Note: TNF-α – Tumor necrosis factor-α, sCD40L – soluble CD40-ligand, MMP-9 – Matrix metalloproteinase-9, IL-18 – interleukin-18, IL-6 – interleukin-6.

Рисунок 3. Связь между маркерами воспаления и смертностью от ишемической болезни сердца (мета-анализ)

Figure 3. The association between inflammation markers and coronary heart disease mortality (meta-analysis)

у лиц с коронарным атеросклерозом по сравнению со здоровыми людьми и имел корреляционную связь со шкалой Gensini (шкала оценки поражения коронарного русла на основе ангиографии). Всего в исследование было включено 172 пациента, которые перенесли коронароангиографию (КАГ). Контрольную группу составили пациенты с коронарными артериями без атеросклероза. Пациенты со стенозом коронарных артерий были разделены на 2 группы по шкале Gensini. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс был выше в группе тяжелого атеросклероза по сравнению с легким атеросклерозом и контрольными группами ($P < 0,001$). При корреляционном анализе NLR показал значительную корреляцию с оценкой Gensini. Пороговое значение 2,5 для NLR предсказывает тяжелый атеросклероз с чувствительностью и специфичностью 62% и 69% соответственно. Это исследование предполагает, что NLR является прогностическим фактором тяжелого атеросклероза, который может быть полезен для стратификации сердечного риска у пациентов с ИБС.

G. Zang и соавт. [34] также показали прогностическую значимость NLR в отношении тяжести поражения сосудов, где пороговое значение NLR, равное 2,385, предсказывало высокие баллы Gensini с чувствительностью и специфичностью 64 и 63% соответственно.

В исследовании K. Sharma и соавт. [35] рекомендуют использовать нейтрофильно-лимфоцитарный индекс в качестве предиктора тяжести ИБС. В исследование было включено 324 пациента, которым была проведена КАГ. Исследуемая популяция была разделена на две группы на основе ангиографических показателей: группа 1 ($n = 99$; популяция со стенозом коронарных артерий менее 70%) и группа 2 ($n = 225$; популяция со стенозом коронарных артерий более 70%). Значительно более низкий уровень ($p < 0,05$) NLR был обнаружен в группе 1 ($4,3 \pm 3,8$) в отличие от группы 2 ($5,6 \pm 4,5$).

Среди всех маркеров NLR показал самый сильный прогностический потенциал для ССЗ с самым высоким коэффициентом (1,455; 95% CI: 0,942–2,371; $p < 0,048$). Пороговое значение NLR для диагностики ССЗ составило 2,13 (AUC-0,823; $p < 0,001$; чувствительность: 83,64%; специфичность: 63,46%).

Также применение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса было исследовано для оценки неблагоприятных исходов ОКС. В одном из крупных исследований U. Tamhane и соавт. [36], в которое были включены 2833 пациента с острым коронарным синдромом, было показано, что внутрибольничная смертность, а также смертность в 6-месячном периоде была выше у пациентов с высоким NLR.

В исследовании D. Zhou и соавт. [37] показали, что индекс NLR был значительно

выше у пациентов с высокими баллами, рассчитанными по шкалам GRACE и Gensini. В группе пациентов с высоким значением исследуемого индекса частота трехсосудистого поражения коронарного русла была выше [38]. Сочетание нейтрофильно-лимфоцитарного индекса со шкалой рисков GRACE статистически значимо увеличивало прогностическую способность наступления отдаленных неблагоприятных сердечных событий у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с использованием шкалы GRACE отдельно.

В дополнение к NLR, полный анализ крови может включать такие измерения, как средний объем тромбоцитов (MPV), ширина распределения тромбоцитов (PDW), ширина распределения красных клеток (RDW), соотношение тромбоцитов и лимфоцитов (PLR) и отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR). Эти показатели также используются в качестве воспалительных маркеров и являются независимыми прогностическими факторами сердечно-сосудистых заболеваний. Они сравнивались с нейтрофильно-лимфоцитарным индексом в разных клинических ситуациях. Результаты были переменными, но NLR обычно был лучшим показателем прогрессирования заболевания. В последующих исследованиях предстоит установить, является ли сочетание маркеров более эффективными предикторами прогрессирования нескольких заболеваний по сравнению с использованием одного маркера.

Заключение

С современных позиций атеросклероз признается активным воспалительным процессом, а не болезнью накопления липидов. Воспаление представляет собой важный патогенетический механизм в развитии атеросклероза, при помощи которого обычные факторы риска преобразуются в морфологические изменения в сосудистой стенке, вызывающие клинические проявления. Существует большое количество исследований, посвященных изучению воспалительных механизмов атеросклероза, однако до настоящего времени нет согласованного мнения о характере и степени воспалительной реакции на разных этапах атеросклеротического процесса. Дальнейшее изучение воспалительного механизма в патогенезе атеросклероза позволит выявить новые диагностические маркеры бессимптомного атеросклероза, а также открывает новые возможности для базисной долгосрочной терапии. Использование новых маркеров для улучшения оценки степени кардиоваскулярного риска как у лиц с факторами риска, так и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией сверх су-

существующих моделей (SCORE и др.) позволяют заподозрить на ранних стадиях развитие агрессивного течения атеросклероза, вовремя скорректировать лечение, снизить смертность и частоту повторных госпитализаций.

REFERENCES

- Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol.*, 2019, vol. 73, no. 1, pp. 22–27. doi.org/10.1016/j.jcc.2018.05.010.
- Mitkovskaya N.P., Grigorenko E.A., Pateyuk I.V., Statkevich T.V., Kurak T.A., Terekhov V.I., Shved M.V., Shumskaya E.N. Rannaya diagnostika ateroskleroza [Early diagnosis of atherosclerosis]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2012, vol. 6, pp. 134–155. (in Russian).
- Meldekhanov T.T., Esergepova S.R., Yerzhanov B.T., Elkind T.N., Urazaeva M.T., Kabydgaliev E.A., Kabanova R.A., Elesheva K.K. Patogenez ateroskleroza. [Pathogenesis of atherosclerosis]. *Aktual'nye problemy v teoreticheskoy i klinicheskoy medicene*, 2021, no. 4, vol. 34, pp. 21–28. doi: 10.24412/2790-1289-2021-42128. (in Russian).
- Aimagambetova A.O. Ateroskleroz i vospalenie. Obzor [Atherogenesis and inflammation. Reviews]. *Nauka i Zdravoohranenie*, 2016, vol. 1, pp. 24–39. (in Russian).
- Ramji D.P., Davies T.S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine & growth factor reviews*, 2015, vol. 26, no. 6, pp. 673–685. doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
- Moss J.W., Ramji D.P. Cytokines: roles in atherosclerosis disease progression and potential therapeutic targets. *Future Med Chem*, 2016, vol. 8, no. 11, pp. 1317–1330. doi: 10.4155/fmc-2016-0072.
- Aviña-Zubieta, J Antonio et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis and rheumatism*, 2008, vol. 59, no. 12, pp. 1690–1697. doi: 10.1002/art.24092
- Wu G.C., Liu H.R., Leng R.X., Li X.P., Li X.M., Pan H.F., Ye D.Q. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 22–37. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.002.
- Henrot P., Foret J., Barnette T., Lazaro E., Duffau P., Seneschal J., Schaevebeke T., Truchetet M.E., Richez C. Assessment of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *It. Bone Spine*, 2018, vol. 85, pp. 155–163. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.009.
- Avina-Zubieta J.A., To F., Vostretsova K., De Vera M., Sayre E.C., Esdaile J.M. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: a general population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, vol. 69, no. 6, pp. 849–856. doi: 10.1002/acr.23018.
- Mathieu S., Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: a 2018 meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2019, vol. 78, no. 6, p. 57. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213317.
- Arida A., Protogerou A.D., Konstantonis G., Konsta M., Delicha E.M., Kitas G.D., Sfikakis P.P. Subclinical Atherosclerosis Is Not Accelerated in Patients with Ankylosing Spondylitis with Low Disease Activity: New Data and Metaanalysis of Published Studies. *J. Rheumatol*, 2015, vol. 42, no. 11, pp. 2098–2105. doi: 10.3899/jrheum.150316.
- Kurak T.A., Mitkovskaya N.P., Avdey L.L., Ilyina T.V., Shkrebeva E.I., Kot Z.N., Petrova E.B. Ateroskleroz u pacientov s revmatoidnym artritom: rol' oksidnykh lipoproteinov nizkoy plotnoty [Atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: the role of oxidized low-density lipoproteins]. *Vestsi NAN Belarusi. Ser. med. nauk*, 2014, vol. 4, pp. 4–8. (In Russian).
- Arida A., Protogerou A.D., Kitas G.D., Sfikakis P.P. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci*, 2018, vol. 19, no. 7, pp. 1890. doi.org/10.3390/ijms19071890.
- Badimon L., Peña E., Arderiu G., Padró T., Slevin M., Vilahur G., Chiva-Blanch G. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol.*, 2018, vol. 9, pp. 430. doi.org/10.3389/fimmu.2018.00430.
- Zhu Y., Xian X., Wang Z., Bi Y., Chen Q., Han X., Tang D., Chen R. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 80. doi.org/10.3390/biom8030080.
- Danesh J., Whincup P., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby P., Gallimore J.R., Pepys M.B. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*, 2000, vol. 321, pp. 199–204. doi: 10.1136/bmj.321.7255.199.
- Ridker P.M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: Moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol*, 2007, vol. 49, no. 21, pp. 2129–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.052.
- Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2002, vol. 347, no. 20, pp. 1557–1565. doi: 10.1056/NEJMoa021993.
- Shah P.K. Circulating markers of inflammation for vascular risk prediction: Are they ready for prime time. *Circulation*, 2000, vol. 101, no. 15, pp. 1758–1759. doi: 10.1161/01.cir.101.15.1758.
- de Beer F.C., Hind C.R., Fox K.M., Allan R.M., Maseri A., Pepys M.B. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J*, 1982, vol. 47, no. 3, pp. 239–243. doi: 10.1136/hrt.47.3.239.
- Berk B.C., Weintraub W.S., Alexander R.W. Elevation of C-reactive protein in 'active' coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1990, vol. 65, no. 3, pp. 168–172. doi: 10.1016/0002-9149(90)90079-g.
- Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfeld G.M., Eda S., Eiriksdottir G., Rumley A., Lowe G.D., Pepys M.B., Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2004, vol. 350, no. 14, pp. 1387–1397. doi: 10.1056/NEJMoa032804.
- Biasucci L.M., Liuzzo G., Grillo R.L., Caligiuri G., Rebuzzi A.G., Buffon A., Summaria F., Ginnetti F., Fadda G., Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*, 1999, vol. 99, no. 7, pp. 855–860. doi: 10.1161/01.cir.99.7.855.
- Fu Y., Wu Y., Liu, E. C-reactive protein and cardiovascular disease: From animal studies to the clinic (Review). *Exp Ther Med*, 2020, vol. 20, no. 2, pp. 1211–1219.
- Jones S.A. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol*, 2005, vol. 175, no. 6, pp. 3463–3468. doi.org/10.4049/jimmunol.175.6.3463.
- Kaptoge S., Seshasai S.R., Gao P., Freitag D.F., Butterworth A.S., Borglykke A., Di Angelantonio E., Gudnason V., Rumley A., Lowe G.D., Jørgensen T., Danesh J. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *European heart journal*, 2014, vol. 35, no. 9, pp. 578–589. doi.org/10.1093/eurheartj/eh367.
- Held C., White H. D., Stewart R., Budaj A., Cannon C.P., Hochman J.S., Koenig W., Siegbahn A., Steg P.G., Soffer J., Weaver W.D., Östlund O., Wallentin L. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*, 2017, vol. 6, no. 10, pp. e005077. doi.org/10.1161/JAHA.116.005077.
- Steven, S., Frenis, K., Oelze, M., Kalinovic, S., Kuntic, M., Bayo Jimenez, M. T., Vujačić-Mirski, K., Helmstädter, J., Kröll-Schön, S., Münzel, T., & Daiber, A. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 7092151. doi: 10.1155/2019/7092151.
- Gao Z., Liu Z., Wang R., Zheng Y., Li H., Yang L. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis [electronic resource]. *J Immunol Res*, 2020. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32149158/. (accessed 28.09.2022). doi: 10.1155/2020/5284728.
- de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T., Muller Kobold A.C., van Gilst W.H., Hillege H.L., Bakker S.J., van der Harst P. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med*, 2012, vol. 272, no. 1, pp. 55–64.
- Mortensen M.B., Fuster V., Muntendam P., Mehran R., Baber U., Sartori S., Falk E. Negative risk markers for cardiovascular events in the elderly. *J Am College Cardiology*, 2019, vol. 74, no. 1, pp. 1–11.
- Kaya H., Ertas F., Islamoglu Y., Kaya Z., Atilgan Z.A., Çil H., Çalıskan A., Aydın M., Oylumlu M., Soyduñç M.S. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013, vol. 20, no. 1, pp. 50–54. doi.org/10.1177/1076029612452116.
- Zhang G.Y., Chen M., Yu Z.M., Wang X.D., Wang Z.Q. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis. *Genet Mol Res*, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 9382–9389.
- Sharma K., Patel A.K., Shah K.H., Konat A. Is Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Predictor of Coronary Artery Disease in Western Indians? [electronic resource]. *Int J Inflamm*, 2017. doi: 10.1155/2017/4136126. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28811954. (accessed 12.10.2022).
- Tamhane U.U., Aneja S., Montgomery D., Rogers E.K., Eagle K.A., Gurm H.S. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 2008, vol. 102, no. 6, pp. 653–657. doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.006.
- Zhou D., Wan Z., Fan Y., Zhou J., Yuan Z. A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*, 2015, vol. 15, no. 12, pp. 995–1001. doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2015.6174.
- Misumida N., Kobayashi A., Saeed M., Fox J.T., Kanei Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of left main and/or three-vessel disease in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*, 2015, vol. 16, no. 6, pp. 331–335. doi.org/10.1016/j.carrev.2015.05.006.

Источник финансирования: нет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.08.2022