

УДК 616.13-004.6:616-002

С.М. СТАДНИК, к. мед. н.

/Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, Львів/

## Значення маркерів запалення у патогенезі кардіо- та цереброваскулярної патології

### Резюме

#### Значение маркеров воспаления в патогенезе кардио- и цереброваскулярной патологии

С.Н. Стадник

В статье анализируются современные представления о роли воспаления в процессе атерогенеза. Исследования последних лет привели к формированию нового представления об этом заболевании – большинство исследователей рассматривают атеросклероз как хронический малоинтенсивный воспалительный процесс в сосудистой стенке, сопровождающийся выделением клетками крови и эндотелия провоспалительных цитокинов. Финальная стадия этого процесса – атеротромбоз, являющийся непосредственной причиной таких сосудистых катастроф, как инфаркт миокарда и инсульт, – также протекает с активным участием указанных факторов. Наиболее изучена на сегодня роль С-реактивного белка, значение большинства других факторов и маркеров воспаления интенсивно изучается. Обсуждаются возможные пути воздействия на данный патологический процесс и роль плейотропных эффектов статинов в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены результаты наиболее значимых многоцентровых рандомизированных клинических исследований по этой проблеме.

**Ключевые слова:** атеросклероз, маркеры воспаления, С-реактивный белок

### Summary

#### Value of Inflammatory Markers in the Pathogenesis of Cardio- and Cerebrovascular Pathology

S.M. Stadnik

The article highlights the modern understanding of the atherosclerosis as a chronic persistent low-grade inflammation process, involving release by blood and vascular wall cells numerous active substances, which might be both activators and inhibitors of inflammation. Atherothrombosis, the final stage of the process and the cause of most dangerous cardiovascular events such as acute myocardial infarction and stroke, also actively involves these factors. The role of some factors, such as C-reactive protein has been intensively investigated lately, the role of many others still remain unclear and requires further study. The article discusses the role of statins as most effective known way of treatment of atherosclerosis and the results of most important randomized clinical trials recently published.

**Key words:** atherosclerosis, inflammatory markers, C-reactive protein

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та порушення мозкового кровообігу є основними причинами смертності та інвалідизації населення економічно розвинених країн світу. Методи лікування та профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), що з'явилися за останні два десятиліття, дозволили дещо зменшити летальність у індустріально розвинених країнах, проте її рівень залишається досить високим. В Україні смертність від ССЗ – одна з найбільш високих у світі. Розуміння механізмів атерогенезу і його найбільш небезпечної фази – атеротромбозу – може наблизити медичну науку до розробки ефективних методів лікування ССЗ та зниження летальності від найбільш небезпечних їх форм. Численні дослідження останніх років надали нові дані, що дозволяють переглянути традиційні уявлення про механізми атерогенезу.

Атеросклероз, що вважався протягом десятиліть результатом порушення ліпідного обміну та відкладання ліпідів у судинній стінці, сьогодні розглядається як патологічний процес з вираженими ознаками хронічного запалення в інтимі артерій з властивими запаленню імунними реакціями, виділенням клітинами ендотелію

і периферичної крові цитокинів та різних біологічно активних молекул, що мають властивості активаторів і інгібіторів запалення [29, 39]. На сьогодні можна вважати доведеною роль запалення у всіх фазах атеросклеротичного процесу – від формування первинних змін у судинній стінці, утворення «жирової смужки» (fatty streak) на ендотелії артерій до розриву атеросклеротичної бляшки. Найбільш небезпечна в плані ускладнень фаза тривалого атеросклеротичного процесу – атеротромбоз, що є безпосередньою причиною більшості судинних катастроф (інфаркт міокарда, інсульт), також має перебіг з активною участю типових для запальних реакцій елементів.

Водночас близько 50% всіх інфарктів міокарда та інсультів у США відбуваються у людей з нормальним рівнем ліпідів у крові. Значна частка із них не має жодних традиційних чинників ризику розвитку ІХС, проте в крові у цієї групи хворих спостерігаються підвищені рівні маркерів запалення і прозапальних інтерлейкінів. Все це вказує на необхідність пошуку нових підходів до стратифікації чинників ризику та методів лікування цієї численної групи хворих.

Фібриляція передсердь (ФП) є видом порушення ритму, що зустрічаються найчастіше та становить близько 30% серед усіх аритмій. В ролі патогенетичних механізмів ФП розглядають гострі або хронічні гемодинамічні, метаболічні та електрофізіологічні процеси. Всі ці чинники здатні призвести до структурного ремоделювання передсердь, внаслідок чого прогресує ФП. Проте відповідно до сучасних концепцій імунізапальна активація в організмі посідає одне з провідних місць у патогенезі ФП [1, 4–6, 10]. Відмічено, що динаміка запального процесу незалежно від його причин завжди досить стандартна, тобто запалення по суті є монопатогенетичним процесом [44]. Аритмія серця є серйозним, нерідко фатальним проявом різних станів і викликає значне напруження нейрогуморальних механізмів, відповідальних за підтримку гомеостазу в організмі. В свою чергу, зміна функціональної активності нервової та ендокринної систем залучає до процесу адаптації систему імунітету, яка за сучасними уявленнями є третьою регулюючою системою, здатною активно впливати на нейрогуморальну сферу. Оскільки існують певні маркери електричної нестабільності міокарда, що формуються нервовою та ендокринною системою, можна припустити також участь у цих процесах імунної системи. Тим більше це імовірно, оскільки існує думка про можливість імунологічних чинників виступати первинною причиною розвитку аритмій [2, 5, 14, 22].

Серед широкого кола біологічних та імунологічних маркерів, що використовуються у клінічній практиці для оцінки активного запалення, особлива роль відводиться С-реактивному білку (СРБ), що належить до білків гострої фази запалення [5, 25]. Відомо, що підвищення концентрації СРБ спостерігається вже через 4–6 годин після ушкодження тканини, причому максимальний його рівень досягається через 24–96 годин. Синтез і секреція СРБ відбуваються у печінці та регулюється прозапальними цитокінами, у першу чергу – інтерлейкіном ІЛ-6, а також ІЛ-1 та чинником некрозу пухлини ФНО- $\alpha$ . Період напіввиведення СРБ становить приблизно 19 годин і не залежить від його рівня у плазмі крові. Підвищення вмісту СРБ при запаленні, а не з порушенням кліренсу. В цілому, концентрація СРБ розглядається як найбільш чутливий і специфічний лабораторний маркер запалення та пошкодження тканин. Він досить чітко корелює з синтезом ІЛ-6, який як прозапальний цитокін, у свою чергу, відіграє провідну роль у розвитку запалення. Доведено, що навіть невелике підвищення концентрації СРБ може відображати субклінічний процес запалення у судинній стінці [5, 26, 40].

У сироватці крові здорових людей СРБ присутній у слідових концентраціях, що знаходяться за межами чутливості стандартних лабораторних тестів. Проте на фоні запалення, пов'язаного з тканинним пошкодженням, інфекцією або аутоімунними ураженнями, концентрація СРБ може підвищитися у  $\geq 1000$  разів. Причому необхідно відмітити обставину: за явної відсутності вказаних патологічних станів навіть невелике підвищення концентрації СРБ може відображати субклінічний запальний процес у судинній стінці [20, 34, 37].

На сьогодні відомо більше 10 великих досліджень, що підтвердили роль СРБ як незалежного чинника ризику розвитку кардіо- та цереброваскулярних захворювань [8, 12, 17, 24, 27, 30, 35, 36, 38, 42, 43]. Дослідження включали людей різного віку, що перенесли різноманітні види судинних уражень – інфаркт міокарда, інсульт, ураження периферичних артерій. У кількох дослідженнях СРБ

вивчався як прогностичний чинник розвитку ССЗ у осіб без серцево-судинної патології. Про роль субклінічного запалення у розвитку ІХС було вказано у проспективному дослідженні [20]. У мета-аналізі 2557 випадків судинних ускладнень, що розвинулися протягом 8 років спостереження, було показано, що у пацієнтів з концентрацією СРБ  $>2,4$  мг/л у подальшому спостерігається дворазове збільшення ризику розвитку судинних катастроф порівняно з пацієнтами з концентрацією СРБ в межах  $<1$  мг/л ( $p \leq 0,001$ ). Підвищення концентрації СРБ у людей похилого віку поєднується зі зниженням тривалості життя в цілому. У цьому дослідженні було виявлено зв'язок між підвищенням концентрації СРБ та розвитком серцевої недостатності.

Одним з перших значних досліджень, що виявили зв'язок між підвищенням СРБ та частотою інфаркту міокарда (ІМ), було дослідження CARE (Cholesterol and Recurrent Events). 4159 хворих, що перенесли ІМ з нормальним рівнем ліпідів (рівень загального холестерину [ЗХС] – 5,2 ммоль/л і холестерину ліпопротеїдів низької густини [ХС ЛПНГ] – 3,6 ммоль/л), отримували терапію статинами протягом 5 років або плацебо. На фоні терапії стійке зниження рівня ХС ЛПНГ на 32% супроводжувалося зниженням смертності від ІХС на 24% і частоти інсультів – на 31% порівняно з плацебо. У хворих з перенесеним ІМ підвищений рівень СРБ при подальшому спостереженні чітко поєднувався з підвищеним ризиком судинних ускладнень. При цьому у хворих, що початково мали підвищений рівень СРБ на фоні терапії статинами, відбулося зниження рівня СРБ на 37,8%, що супроводжувалося зниженням ризику розвитку гострого ІМ та гострого коронарного синдрому (ГКС) на 54%. Автори вперше відмітили відсутність зв'язку між рівнем СРБ і холестерину, а також між дією статинів на рівень ліпідів та зниженням рівня СРБ [38].

Pravastatin Influence C-reactive Protein Evaluation (PRINCE) – одне з найбільш великих досліджень (2882 хворих), в якому вивчали дію статинів на маркери запалення. Хворі були розподілені на дві групи: вторинної профілактики ССЗ (1182 хворих, що перенесли ІМ або інсульт з середнім рівнем ХС ЛПНГ 3,0 ммоль/л, рівнем СРБ – від 1,2 до 5,3 мг/л, які отримували статин); та групи первинної профілактики (1702 хворих з рівнем ХС ЛПНГ більше 3,3 ммоль/л і рівнем СРБ – від 0,9 до 4,3 мг/л). У другій групі половина хворих отримувала правастатин у дозі 40 мг в добу, половина – плацебо. Правастатин знижував рівень ХС ЛПНГ у когортах хворих як первинної, так і вторинної профілактики. Правастатин також чітко знижував рівень СРБ – на 17% порівняно з плацебо. Ефект був вираженим у різних групах хворих, незважаючи на вік, стать, тютюнопаління, початковий рівень ліпідів тощо. Дослідження не виявило зв'язку між початковими рівнями СРБ і холестерину та їх кінцевими значеннями [8].

The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering (MIRACL) – одне з перших великих досліджень, в якому вивчено вплив статинів на перебіг гострих форм ІХС. У дослідженні було включено 3086 хворих з нестабільною стенокардією або ІМ без підйому сегмента ST, рандомізованих у групи тих, що отримували аторвастатин 80 мг на добу з першого дня спостереження або плацебо. Дослідження тривало 16 тижнів, впродовж яких оцінювали вплив лікування на клінічний перебіг, рівень ліпідів, маркери запалення. Кінцевими точками були ІМ, смерть від усіх при-

чин, повторна госпіталізація внаслідок вираженої ішемії міокарда. Авторами відзначено статистично достовірну відмінність у частоті ускладнень (повторних ІМ) вже через 30 днів після початку терапії статинами. Це супроводжувалося значним зниженням (з 2,9 до 1,9 ммоль/л) середнього рівня ХС ЛПНГ у групі хворих, що отримували аторвастатин. Було досліджено також вплив лікування статинами на маркери запалення у 2402 (78%) хворих основної групи. Окрім впливу на СРБ, оцінювали в динаміці показники запалення – сироватковий амілоїд А (САА) та ІЛ-6. За період спостереження активність маркерів запалення знизилася в обох групах. Середні значення концентрації СРБ знизилися відповідно на 84% і 73% по відношенню до початкового рівня. Лікування аторвастатином статистично достовірно знижувало вміст маркерів запалення порівняно з плацебо через 4, 8 і 16 тижнів спостереження. Рівні СРБ і САА були відповідно на 34% і 13% нижчі, ніж у групі плацебо, через 16 тижнів від початку дослідження. Відмінності рівня ІЛ-6 не були статистично достовірними [27].

У дослідженні NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III) [25] при вивченні проспективних даних 8850 чоловіків та жінок старше 40 років виявили, що навіть з урахуванням всіх класичних факторів ризику підвищення концентрації СРБ крові (>5,5 мг/л) асоціюється з ризиком розвитку інсульту.

Визначення ролі СРБ знайшло своє підтвердження також при спостереженні за пацієнтами з ФП. Вважають, що підвищення рівня СРБ є залежним предиктором, що характеризує ризик виникнення ФП у великій кількості досліджених пацієнтів, яким була проведена ангіографія [11]. Припускають, що патофізіологія ФП включає запальний механізм, тому автори оцінюють СРБ як новий маркер ризику ФП і пропонують призначати протизапальну терапію.

У хворих з ФП було виявлено епізоди запалення, які не взаємодіють з каскадом коагуляції, причому наявність запалення асоціюється з постійною формою ФП, яку спостерігали протягом 1 року [19]. Показано, що СРБ не лише є маркером запалення у хворих з ФП, але й відіграє активну патофізіологічну роль [26]. При цьому відкриваються нові можливості для застосування відповідної терапії, тобто призначення статинів, фібратів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) тощо [9, 11, 13, 15, 16, 18, 23, 41].

Серед пацієнтів з ФП було виявлено підвищений рівень СРБ порівняно з пацієнтами з синусним ритмом [14]. Виявилось, що у пацієнтів з персистою формою ФП рівень СРБ вище, ніж при пароксизмальній формі, і в обох групах він був вище, ніж у контрольній (у пацієнтів без ФП). Відомі роботи, де застосування малих доз кортикостероїдів сприяє збереженню синусного ритму [21]. Проведено дослідження 121 пацієнта тільки з ФП. Із них 52 пацієнти з ФП і артеріальною гіпертензією (АГ); 75 хворих без ФП склали контрольну групу. Виявилось, що рівень СРБ підвищений в групі ФП + АГ і не змінений у пацієнтів тільки з ФП порівняно з контролем. Авторі роблять висновок про те, що підвищення маркерів системного запалення не асоціюється з самою ФП, а, можливо, залежить від основного захворювання, на фоні якого розвинулася ФП. Вважають, що рівень СРБ чітко асоціюється з новими епізодами ФП у госпіталізованих пацієнтів [41, 44]. Інші вказують на можливий їх зв'язок з прозапальними факторами. Вважають, що низький рівень СРБ у хворих з ФП асоціюється з низьким відсотком

оборотної ФП та її менш тяжким перебігом [32]. Після електричної кардіоверсії (ЕКВ) через 3–6 тижнів пацієнти, у яких синусний ритм зберігався впродовж 6 місяців, мали низький рівень СРБ. Цей факт свідчить про вплив запалення на клінічний перебіг і рецидиви ФП після успішної ЕКВ.

Епідеміологічні дослідження [22] вказують на наявність зв'язку між рівнем СРБ та ФП, а також ризиком її розвитку у подальшому. Причому підвищення рівня СРБ більш чітко виражене при персистоючій ФП, ніж при пароксизмальній її формі.

Проведено оцінку ролі СРБ при ризику рецидиву ФП після ЕКВ; причому рівень СРБ асоціювався з наявністю ФП та безуспішними спробами ЕКВ або фармакологічної кардіоверсії [32]. В обстеження було включено 102 пацієнтів з персистоючю ФП неревматичного генезу та успішно проведеною ЕКВ. Рівень концентрації СРБ визначався відразу після ЕКВ, далі спостереження проводилося протягом 1 року. Пацієнтів було розподілено на 4 групи за рівнем СРБ. Всі 4 групи не розрізнялися за віком, статтю, величиною фракції викиду (ФВ) і розмірами лівого передсердя (ЛП). У групі пацієнтів з низьким (<1,9 мг/л) рівнем СРБ за перші 3 місяці спостереження було виявлено 4% рецидивів ФП проти 33% в інших 3 групах, а за наступний рік – 28% проти 60%. Авторі вважають, що низький рівень СРБ асоціюється з тривалістю збереження синусного ритму після кардіоверсії у пацієнтів з неревматичною ФП.

Проведено дослідження, до якого увійшло 5806 пацієнтів [10]. Спостереження тривало 7,8 року. Оцінювали роль СРБ як предиктора розвитку ФП, яка була початково діагностована у 315 (5%) пацієнтів. Виявлено, що пацієнти з високим рівнем СРБ більше схильні до розвитку ФП, ніж пацієнти з низьким рівнем СРБ (7,4% проти 3,7%). Таким чином, СРБ асоціюється не лише з наявністю ФП, але й є маркером високого ризику для подальшого розвитку ФП.

За даними світової літератури ФП супроводжує хірургічні втручання на серці у 20–50% (залежно від віку та типу операції), при цьому концентрація СРБ може бути підвищена на понад 100 мг/л. Вперше було вказано на зв'язок між підвищеним рівнем СРБ та частотою розвитку ФП, а також збільшенням кількості епізодів ФП після хірургічного втручання на серці, що зустрічається майже у кожного третього оперованого хворого [7]. Авторі виявили, що збільшення піку концентрації СРБ спостерігається на другу добу після операції та співпадає з розвитком ФП у наступні дні. Висловлено припущення, що підвищення рівня СРБ відображає процес запалення та сприяє структурному ремоделюванню передсердя, що особливо виражене при персистоючій формі ФП.

Обстежено 111 пацієнтів з ФП, які отримували антиаритмічні препарати до і після кардіоверсії (КВ). Протягом 76 днів у 75 пацієнтів спостерігали рецидиви ФП. Після КВ у пацієнтів з оборотною ФП концентрація СРБ була вищою – 3,95 мг/л проти 1,81 мг/л ( $p=0,002$ ). Цей факт свідчить про роль запалення у патогенезі ФП, резистентної до прийому антиаритмічних препаратів, тобто концентрація СРБ є предиктором повернення ФП після КВ, в основному, у пацієнтів, що приймають антиаритмічні препарати. Також вважають, що запалення відіграє значущу роль у виявленні, підтриманні та збереженні ФП [28]. Рівень таких маркерів запалення, як СРБ і ІЛ-6, підвищений при ФП та корелює з тривалістю ФП і результатом КВ.

Цитокіни є гормоноподобними молекулами, що здійснюють короткодистанційну регуляцію міжклітинних та міжсистемних взаємодій при розвитку запального процесу. Цитокіни визначають виживання клітин, стимуляцію або інгібування їх росту, диференціювання, функціональну активацію та апоптоз. Вважається, що механізм дії цитокінів складається з їх негативної інотропної дії на міокард, впливу на ремоделювання серця, порушення ендотелію-залежної вазодилатації (ЕЗВД) артеріол та посилення процесу апоптозу кардіоміоцитів (КМЦ). Можливо, що одним із механізмів позитивної дії ІАПФ у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) також є їх здатність впливати на синтез цитокінів.

При вивченні СРБ, ІЛ-6, гомоцистеїну (ГМЦ) та ліпідних біомаркерів у ролі предикторів серцево-судинної смерті показано, що тільки ІЛ-6 і ГМЦ виявилися її прямими та незалежними предикторами [31]. В ряді інших досліджень відмічено, що підвищений рівень ІЛ-6 має важливіше прогностичне значення для розвитку серцево-судинної смерті та інших кардіоваскулярних ускладнень порівняно з рівнем СРБ.

Вважають, що активація системи цитокінів, головним чином ФНО- $\alpha$ , пояснюється високою активністю симпатoadреналової системи (САС) [6]. Тісний зв'язок між імунними запальними реакціями та активністю симпатичної нервової системи (СНС) вказує на доцільність застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів у цих хворих. Більше того, ФНО- $\alpha$  індукує процес запрограмованої загибелі КМЦ (апоптоз). В умовах здорового функціонування організму роль процесу апоптозу полягає у видаленні пошкоджених клітин, відновленні цілісності тканин та їх нормального функціонування. В умовах патології апоптоз втрачає свій компенсаторний характер. У хворих з ХСН зниження кількості життєздатних КМЦ в результаті їх апоптозу призводить до зниження скоротливої здатності та прогресування захворювання. На поверхні КМЦ дорослої людини експресуються так звані рецептори смерті. ФНО- $\alpha$  запускає процес апоптозу при зв'язуванні з вищевказаними рецепторами. Крім того, ФНО- $\alpha$  посилює процеси окислювального стресу у КМЦ.

Заслугує на увагу думка про те, що вплив прозапальних цитокінів або плейотропних медіаторів має, принаймні, чотири ключові складові:

- негативна інотропна дія;
- ремоделювання серця (необоротна дилатація порожнин і гіпертрофія КМЦ);
- порушення ЕЗВД артеріол;
- посилення процесу апоптозу КМЦ та клітин периферичних м'язів [2, 3, 41].

Логічно припустити, що негативна інотропна дія цитокінів може лежати в основі таких характерних гемодинамічних ознак ХСН, як низький серцевий викид і високий внутрішньосерцевий тиск, а у поєднанні з порушенням регуляції тону периферичних артеріол може бути причиною гіпотензії, властивої пізнім стадіям ХСН. Втрата важливого компенсаторного механізму, яким є ендотелію-залежна релаксація артеріол у периферичних м'язах, може зумовлювати появу таких клінічних симптомів ХСН, як зниження толерантності до фізичних навантажень та зменшення сили і витривалості скелетних м'язів. Найбільш важливими для формування синдрому ХСН є довготривалі ефекти прозапальних цитокінів, що

виявляються поступовим руйнуванням позаклітинного колагенового матриксу міокарда, дилатацією шлуночків та гіпертрофією КМЦ. Як було показано у ряді досліджень, зміни, що лежать в основі феномену ремоделювання серця, мають необоротний характер і, разом з цитокін-індукованим посиленням апоптозу КМЦ, сприяють виникненню та прогресуванню ХСН, появі ФП та погіршенню прогнозу хворих. Також висловлюється думка про те, що активація імунної системи може бути зумовлена хронічним підвищенням тону СНС. Вважають, що з надмірним рівнем ФНО- $\alpha$  асоціюється розвиток дисфункції лівого шлуночка, відокремлення  $\beta$ -рецепторів і аденіліциклази, ремоделювання шлуночків, збільшення апоптозу КМЦ, зниження кровотоку в міокарді [41]. Автори наводять декілька гіпотез, що пояснюють імунне запалення як патогенетичний чинник при ХСН:

- гіперпродукція прозапальних цитокінів у відповідь на підвищення активності СНС;
- ураження міокарда і гіпоперфузія периферичних тканин;
- збільшення транслокації бактеріальних ендотоксинів через стінку кишечника і розвиток ендотоксинемії. Більше того, припускають, що ФНО- $\alpha$  відіграє певну роль при стимулюванні катаптозу КМЦ.

Було відмічено, що ФНО- $\alpha$  виявляє чисельні системні і локальні ефекти, частина з яких може відігравати певну роль у розвитку патології серця [5]. В експерименті продемонстровано: якщо негативний інотропний ефект повністю оборотний – ознаки ремоделювання лівого шлуночка зберігалися і після припинення введення ФНО- $\alpha$ . Вважають, що дія ФНО- $\alpha$  на ремоделювання серця може бути пов'язана з активацією металопротеаз, що індукують руйнування колагенового матриксу КМЦ. Один з патогенетичних механізмів може бути пов'язаний з синергетичною активністю ФНО- $\alpha$  та інших цитокінів відносно експресії так званої індукованої форми синтетази оксиду азоту (NO) у КМЦ і ендотеліальних клітинах мікросудин міокарда. NO і токсичний продукт, який утворюється при його взаємодії з суперокисними аніонами, можуть істотно знижувати скорочувальну здатність міокарда і тим самим знижувати толерантність до фізичного навантаження. Останню обставину пов'язують з ослабленням процесів дилатації на фізіологічні стимули, зниженням сили і витривалості, а також зі збільшенням катаболізму скелетних м'язів. Прозапальні цитокіни ФНО- $\alpha$  та ІЛ-1, а також певною мірою ІЛ-6, мають вазодепресорні властивості [5]. Автори вважають, що синтез СРБ відбувається у печінці і регулюється прозапальними цитокінами ІЛ-6, ІЛ-1 та ФНО- $\alpha$ . Вважають, що СРБ є сурогатним маркером, що відображає інтенсивність синтезу ІЛ-6. Він відіграє певну роль у розвитку атеросклерозу та його ускладнень.

Узагальнюючи дані світової та вітчизняної літератури стосовно впливу чинників запалення на клінічний перебіг кардіо- та цереброваскулярної патології, можна припустити, що ідея щодо участі запалення у патогенезі судинних захворювань не нова, вона підтверджується результатами комбінованих клінічних, епідеміологічних, фармакологічних та експериментальних досліджень. Стає все більш очевидним необхідність визначення маркерів запалення для розробки тактики профілактичних заходів у осіб з факторами ризику розвитку ССЗ. Кількісне визначення рівня СРБ має стати рутинним тестом. Обговорюється можливість первинної



профілактичної терапії статинами хворих з підвищеним рівнем СРБ без клінічних проявів ураження судин. Прогностичне значення інших маркерів запалення нині інтенсивно вивчається.

## Список використаної літератури

1. Адамьян К.Г. Роль латентного запалення в патогенезі фібриляції предсердь / К.Г. Адамьян, С.В. Григорян, Л.Г. Азарап'ян // Вестник аритмології. – 2008. – № 54. – С. 34–41.
2. Волков В.И. Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности / В.И. Волков, Х.Н. Саламех, С.А. Серик. В сб: Научные труды. Харьк. гос. мед. институт. – 2007. – №2. – С. 23–28.
3. Гуревич М.А. Практические аспекты этиологии, систематизации и лечения мерцательной аритмии / М.А. Гуревич // Кардиология. – 2001. – №7. – С. 14–18.
4. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2004. – 672 с.
5. Насонов Е.Л. С-реактивный белок – маркер запалення при атеросклерозе (новые данные) / Е.Л. Насонов, Е.В. Панюкова, Е.Н. Александрова // Кардиология. – 2002. – №7. – С. 53–62.
6. Ольбинская Л.И. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью / Л.И. Ольбинская, С.Б. Игнатенко // Сердечная недостаточность. – 2001. – №2. – С. 33–39.
7. Abdelhadi R.H. New hope for the prevention of recurrent atrial fibrillation. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves CRP and it is associated with postoperative arrhythmia / R.H. Abdelhadi, M.K. Chung, D.R. Wagoner // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 3542–3548.
8. Albert M.A. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation CRP Evaluation (PRINCE) / M.A. Albert, E. Danielson, N. Rifai // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 64–70.
9. Ashikaga H. Prevention of atrial fibrillation: another good reason to recommend statins to women? / H. Ashikaga, J.E. Marine // Heart. – 2009. – Vol. 95. – P. 693–694.
10. Aviles R.J. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation / R.J. Aviles, D.O. Martin, C. Apperson-Hansen // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 3006–3010.
11. Belluzzi F. Prevention of recurrence lone atrial fibrillation by the angiotensin II converting Enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients / F. Belluzzi, L. Sernesi, P. Preti // JACC. – 2009. – Vol. 53. – P. 24–29.
12. Biasucci L. Increasing levels of Interleukin-1 RA and IL-6 During the First Two days of Hospitalization in Unstable Angina are Associated with increased Risk of In-Hospital Coronary Events / L. Biasucci, G. Luizzo, G. Fantuzzi // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2079–2084.
13. Boss Ch.J. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: from pathology to clinical trials / Ch.J. Boss, G.Y.H. Lip / J. Hum. Hypertens. – 2005. – Vol. 19. – P. 855–859.
14. Boss Ch.J. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? / Ch.J. Boss, R.A. Anderson, G.Y.H. Lip // Eur. Heart. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 136–149.
15. Bustos C. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis / C. Bustos, M.A. Hernandez-Presa, M. Ortego // JACC. – 1998. – Vol. 32 (7). – P. 2057–2064.
16. Califf R. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study / R. Califf, A.A. Fox // Am. Heart. J. – 2010. – Vol. 159 (3). – P. 340–347.
17. Cannon C.J. For the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C.J. Cannon, E. Braunwald, C.H. McCabe // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1495–1504.
18. Cheruku K.K. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory medications for prevention of atrial fibrillation following coronary bypass graft surgery / K.K. Cheruku, A. Ghani, F. Ahmad // Prev. Cardiol. – 2004. – Vol. 7. – P. 13–18.
19. Corrado E. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study / E. Corrado, M. Rizzo, R. Tantillo // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 482–486.
20. Danesh J. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses / J. Danesh, P. Whincup, M. Walker // BMJ. – 2000. – Vol. 322. – P. 199–204.
21. Dernelis J. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation / J. Dernelis, M. Panaretou // Am. Heart. J. – 2005. – P. 12–14.
22. Engelman M.D.M. Inflammation in the genesis of atrial fibrillation / M.D.M. Engelman, J.H. Svendsen // Eur. Heart. J. – 2005. – Vol.20 (26). – P. 2083–2092.
23. Ford E.S. Serum C-reactive protein and self-reported stroke. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20. – P. 1052–1056.
24. Haffner S.M. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus / S.M. Haffner, A.S. Greenberg, W.M. Weston // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 679–684.
25. Hernandez A. C-reactive protein and atrial fibrillation. An old marker looking for new target / A. Hernandez // Rev. Esp. Cardiol. – 2006. – Vol. 59. – P. 94–98.
26. Issac T.T. C-reactive protein and atrial fibrillation / T.T. Issac, H. Dokanish, N.M. Lakkis // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 11. – P. 443–445.
27. Kinlay S. High-Dose Atorvastatin Enhances the Decline in Inflammatory Markers in Patients With Acute Coronary Syndromes in the MIRACL Study / S. Kinlay, G. Schwartz, J. Leslie // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1560 p.
28. Lee K.W.J. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort / K.W.J. Lee, J.S. Hill, K.R. Walley // CMAJ. – 2006. – Vol. 174. – P. 461–466.
29. Libby P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1135–1143.
30. Lindmark E. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease / E. Lindmark, E. Diderholm, L. Wallentin // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 2107–2113.
31. Loricchio M.L. Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion / M.L. Loricchio, C. Cianfrocca, V. Pasceri // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P. 1421–1424.
32. Muhlestein J.B. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease / J.B. Muhlestein, J.L. Anderson, J.F. Carlquist // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1755–1760.
33. Ockene L.S. Validity and classification accuracy of serial high-sensitive C-reactive protein measurements in healthy adults / L.S. Ockene, C.D. Mathews, N. Rifai // Clin. Chem. – 2001. – Vol. 47. – P. 444–450.
34. Pepys M.B. C-reactive protein: a critical update / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111. – P. 1805–1812.
35. Plenge J.K. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction / J.K. Plenge, T.L. Hernandez, K.M. Weil // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1447–1452.
36. Reynolds G.D. C-reactive protein immunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aorta / G.D. Reynolds, R.P. Vance // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1987. – Vol. 111. – P. 265–269.
37. Ridker P.M. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease / P.M. Ridker // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1813–1821.
38. Ridker P.M. For the PROVE-IT Investigators. Interrelationships of LDL cholesterol and hsCRP in the PROVE-IT clinical trial comparing intensive versus moderate lipid-lowering strategies among patients with acute coronary syndromes / P.M. Ridker, D. Morrow, C.P. Cannon // Circulation. – 2004. – Vol. 110–III. – Abstract 2342.
39. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.
40. Schonbek U. Inflammation, Immunity, and HMG-C<sub>2</sub>A Reductase Inhibitors: Statins as Antiinflammatory Agents? / U. Schonbek, P. Libby // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 18–26.
41. Sideris A.N. Inflammation and Atrial Fibrillation / A.N. Sideris, K. Letsas // Hospital Chronicles. – 2006. – P. 128–134.
42. Tchernof A. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women / A. Tchernof, A. Nolan, C.K. Sites // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 564–569.
43. Waehre T. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors / T. Waehre, A. Yndestad, C. Smith, T. Haug // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1966–1972.
44. Watanabe T. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation / T. Watanabe, Y. Takeishi, O. Hirono // Heart Vessels. – 2005. – Vol. 20 (2). – P. 45–49.