

РОЛЬ ДИСЛИПИДЕМИИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ В РАЗВИТИИ ИЗОЛИРОВАННОГО И МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СЕРДЦА

© Роберт Сергеевич Билютин-Асланян¹, Николай Валентинович Хайцев², Лев Дмитриевич Балашов²,
Алефтина Алексеевна Кравцова²

¹ СПб ГБУЗ Городская поликлиника № 56. 192241, Санкт-Петербург, ул. Пражская, 40.

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

Контактная информация: Роберт Сергеевич Билютин-Асланян — врач невролог 2 категории. E-mail.: bio-wolf87@mail.ru

РЕЗЮМЕ: В настоящее время отмечается неблагоприятная тенденция к увеличению частоты заболеваемости атеросклерозом. Изучение факторов риска мультифокального поражения церебрального и кардиального бассейнов представляет важный научный и практический интерес, т.к. данная нозологическая форма связана с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями — инфарктами и инсультами. В исследование включены 207 участников, сопоставимые по возрасту: без клинических признаков атеросклеротического поражения, но с факторами риска их развития (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточный вес) и больные атеросклерозом. Все обследованы по единой программе, включающей опрос жалоб, сбор анамнеза, проведение антропометрических измерений и лабораторных исследований — биохимического анализа крови по стандартным методикам (определение фракций холестерина, триглицеридов, фибриногена, СРБ (13 часовое голодание)). Проведено сравнение влияния биохимических маркеров при изолированном и сочетанном поражении сосудов головы и сердца ХС, ЛНП. Полученные результаты показывают, что на всех стадиях атеросклеротического процесса по уровню ХС и ЛНП статистически значимого различия не выявлено, что указывает на их односторонне направленное влияние. Повышенные титры ХС и ЛНП оказывают универсальное влияние на атеросклеротическое повреждение артерий, а утяжеление процесса сопровождается прогрессивным ростом СРБ и индекса атерогенности, т. е. механизм патогенного действия «традиционных» факторов риска ассоциирован с воспалительным атеросклеротическим процессом. Концентрации воспалительных белков достоверно выше на стадии манифестации с мультифокальным поражением, причем на наиболее опасные и тяжелые осложнения атеросклероза указывает их совместное значительное повышение. Высокий уровень триглицеридов характерен для изолированных вариантов. Полученные результаты свидетельствуют о значимом влиянии атерогенных липидов и острофазных воспалительных белков на атеросклеротический процесс, что диктует необходимость формирования и применения концепции факторов риска, как основы профилактики и связанной с этим политики ранней диагностики тяжелых сосудистых осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: факторы риска ССЗ, атеросклеротические повреждения, липопротеиды, ТГ, белки острой фазы воспаления.

THE ROLE OF DYSLIPIDEMIA AND INFLAMMATORY PROTEINS IN THE DEVELOPMENT OF ISOLATED VS MULTIFOCAL ATHEROSCLEROTIC PROCESS IN CEREBRAL AND CARDIAC BLOOD VESSELS

© Robert S. Bilyutin-Aslanyan¹, Nicholas V. Khaitsev², Lion D. Balashov², Alevtina A. Kravtsova²

¹ SPb GBUZ Gorodskaya POLIKLINIKA № 56. 192241, St.-Petersburg, street Prague, 40.

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2.

Contact Information: Robert S. Bilyutin-Aslanyan — neurologist in 2 categories. E-mail.: bio-wolf87@mail.ru

ABSTRACT: Nowadays there is an unfavorable trend of increasing incidence of atherosclerosis. The study of risk factors for multifocal lesions of cerebral and cardiac basins is of great scientific and practical interest, since this nosological



form is associated with the most severe clinical manifestations — heart attacks and strokes. The study included 207 participants, matched for age: no clinical signs of atherosclerotic lesions, but with their risk factors (hypertension, hypercholesterolemia, obesity) and patients with atherosclerosis. All of them were examined by a program including a survey of complaints, interviewing, anthropometric measurements, and laboratory studies — biochemical blood analysis, performed according to standard procedures with the definition of fractions of cholesterol, triglycerides, fibrinogen, CRP (13 hour starvation). Comparison of the effects of biochemical markers was performed in case of isolated and combined lesions of vessels of head and heart. The results show that at all stages of atherosclerotic process, according to the levels of TC and LDL, no statistically significant differences were detected, which indicates their one-sided directional influence. Elevated titers of cholesterol and LDL have a universal effect on atherosclerotic damage of arteries and severing process is accompanied by a progressive increase in CRP and the atherogenic index, i.e. the mechanism of pathogenic action of the "traditional" risk factors associated with the inflammatory atherosclerotic process. The concentration of inflammatory proteins was significantly higher in manifestation stage with multifocal lesions, and the most dangerous and severe complications of atherosclerosis indicates their joint significant increase. High level of triglycerides is specific for the isolated variants. The results indicate a significant role of atherogenic lipids and high-sensitive inflammatory proteins in the atherosclerotic process that necessitates the establishment and application of risk factors concept as the basis for prevention and related policies in the early diagnosis of severe vascular complications.

KEY WORDS: atherosclerotic vascular disease; acute phase reactant; fibrinogen, lipid metabolism, risk factors.

Изучение патофизиологии атеросклероза подтверждает основополагающую роль в его возникновении комбинаций разнообразных факторов риска: дислипидемии, артериальной гипертензии, стеноза артерий головного мозга, скорости кровотока, ТКМ, уровней СРБ и фибриногена. Однако предметом дискуссий остается вопрос о значимости влияния как «традиционных» факторов, так и относительно новых и их сочетаний на поражения церебральных и коронарных артерий. Конкретные механизмы атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов едины, и, следовательно, аналогичным является набор факторов риска, но, в то же время, значимость различных факторов риска не идентична [1; 3; 4]. Существует мнение, что одни факторы риска и их комбинации в зависимости от стадии процесса имеют преимущественное влияние при изолированном атеросклеротическом процессе определенного сосудистого бассейна, а другие, наоборот, преимущественно характеризуют мультифокальное поражение артерий нескольких бассейнов. Повышенный интерес к этим вопросам обусловлен тем, что атеросклеротическое поражение одного из сосудистых бассейнов является фактором риска для другого [2]. А сочетанный вариант, как системное поражение двух сосудистых бассейнов мозга и сердца, многократно увеличивает риск развития тяжелейших сердечно-сосудистых осложнений и значительно затрудняет лечение больных [2; 5; 7], и конкретно эти локализации атеросклероза обуславливают самую высокую инвалидизацию и смертность. Выявление этого «набора» факторов риска необходимо для рационального использования современных методов диагностики и выбора оптимальной тактики лечения и профилактики мозговых и кардиальных осложнений.

Цель настоящего исследования — изучить связи и оценить степень влияния разнообразных факторов риска: ли-

попротеидов, индекса массы тела, белков острой фазы воспаления на развитие атеросклероза, провести сравнение ее у больных при сочетанном и изолированном поражении сосудов головного мозга и сердца, в зависимости от стадии процесса, с целью выбора оптимальных методов профилактики и лечения сердечнососудистых и цереброваскулярных заболеваний.

На базе неврологического отделения многопрофильной клиники было проведено комплексное обследование 207 пациентов, из которых было сформировано пять групп. В обследование были включены 162 пациента (основная группа), и 45 человек группы контроля, из них 106 мужчин и 101 женщина в возрасте $60,9 \pm 8,5$ лет. Рассматривались пациенты без клинических признаков атеросклеротического поражения, но с факторами риска их развития (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточный вес) и больные с атеросклерозом: с ИБС, с ИМ, ИИ, ДЭ, ХНМК. В отобранные группы не включались больные сахарным диабетом, больные средней степени тяжести артериальной гипертензией, с заболеваниями печени, почек, болезнями щитовидной железы, а также пациенты, которые последние 2 месяца принимали статины, и пациенты, уровень СРБ которых превышал 10 мг/л.

Все участники, в зависимости от диагноза, были распределены на 5 групп:

- 1 группа (риска) — пациенты с риском атеросклероза, с начальным проявлением недостаточности мозгового кровообращения ($n=49$). Средний возраст $59,6 \pm 11,2$ лет.
- 2 группа (коронарный АС) — больные с ИБС, с начальными стадиями недостаточности мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатии ($n=33$). Средний возраст $58,2 \pm 10,4$ лет.

- 3 группа (церебральный АС) — пациенты с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения, ДЭ 2-3 ст. ИИ (n=53). Средний возраст $60,6 \pm 10,2$ лет.
- 4 группа (сочетанный АС) — пациенты с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения ИИ и ИБС, ИМ (n=27). Средний возраст $64,5 \pm 4,8$ лет.
- 5 группа (без АС) — контрольная группа (группа практически здоровых лиц) (n=45). Средний возраст $61,4 \pm 5,8$ лет. Диагнозы рассматриваемых больных были подтверждены результатами комплексного обследования.

Сравнение проводили по методу «случай — контроль». Критериями для сравнения являлись: жалобы, анамнез, анализ данных (возраст, степень тяжести АГ, избыточный вес), биохимические показатели крови с определением уровня воспалительных маркеров, уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, липидного спектра, что позволило оценить влияние этих факторов на АС процесс и выявить корреляционные связи выше указанных параметров на поражение артерий головы и сердца на разных стадиях АС процесса.

Данные антропометрического и клинического обследования представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Таблица 1

Антропометрическая и клиническая характеристика пациентов, с учетом патологии

Группа	ИМТ (кг/м ²)	Систолическое давление (мм.рт.ст.)	Диастолическое давление (мм.рт.ст.)
1 — риск АС	$29,1 \pm 2,6^*$	$137,2 \pm 19,2^*$	$82,2 \pm 11,9^*$
2 — коронарный АС	$29,3 \pm 3,5^*$	$133,9 \pm 14,7^*$	$84,7 \pm 9,2^*$
3 — церебральный АС	$28,6 \pm 2,5^*$	$133,8 \pm 15,4^*$	$80,2 \pm 10,7^*$
4 — коронарный и церебральный АС	$27,9 \pm 2,4^*$	$132,9 \pm 11,9^*$	$78,9 \pm 7,9^*$
5 — контрольная — без АС	$27,4 \pm 1,1^*$	$130,9 \pm 6,7^*$	$72,7 \pm 5,4^*$

У подавляющего большинства (98,2%), выявлена избыточная масса тела и у 90,6% АД ($\geq 130/85$ мм рт. ст.), из них (у 84,2%) мягкой (1-й степени, согласно рекомендациям АНА/

АССФ, (2010) уровень АД $\geq 120/80$ мм рт. ст. является критерием риска ССЗ, даже при отсутствии диагностированной артериальной гипертензии.

Показатели ИМТ и АД (1–4 гр.), статистически отличаются у пациентов с изолированными вариантами атеросклероза, включая начальную стадию (риска) по сравнению с группой контроля. Важно отметить, что при мультифокальном поражении (4 гр.) эти показатели наиболее близки по значению к группе здоровых, чем к группе риска и к группам изолированных атеросклеротических поражений сосудов мозга и сердца.

По результатам исследования SPARCL (2008), с числом участников (n=4731) сообщается, что дислипидемии служат своеобразной основой атеросклеротического процесса [7]. Нарушения липидного обмена характеризуются увеличением уровня атерогенных фракций — холестерина липопротеинов низкой плотности и очень низкой плотности, способствующих доставке холестерина в ткани и снижения уровня ЛВП, благодаря которому происходит экстракция холестерина из периферии.

При анализе данных липидного спектра (табл. 2) в группах установлено, что наблюдается рост уровня ЛНП по сравнению с 1-й группой в 2–4 группах соответственно: 7% — 8% — 8%. Рост показателя ЛНП между 1 и 5-й (контрольной) группой составляет — 24%, между 2 и 5-й — 28%, между 3 и 5-й гр. — 30%, 4–5 гр. — 30% между 1–5-й, 2–5, 3–5, 4–5 по показателю ЛНП зафиксирована статистически значимая разница ($p < 0,001$).

При анализе результатов измерений ХС в группах наблюдаем, что с 1-й гр. по 4-ю гр. статистическое различие не значимо (рост показателя холестерина с 1 по 3-ю группу составляет 4%). Между 1–4 группами по уровню липопротеидов низкой плотности и ХС, статистически значимого отличия не выявлено, т.е. демонстрируется сопоставленность действия липидного спектра, причем без наличия прямой зависимости между концентрациями ХС и ЛНП. Т.е. оба фактора ХС и ЛНП влияют на развитие эндотелиальной дисфункции уже на начальной стадии атеросклероза. То есть повышение концентраций ХС и ЛНП одно из основных условий развития атеросклероза [2; 8; 9; 29; 30] и соответственно их низкий уровень может прогнозировать и низкую частоту атеросклеротических ССЗ [10].

На начальной стадии атеросклеротического повреждения большое значение придается повышенному уровню ЛВП, как

Таблица 2

Биохимический (липидный) профиль обследованных пациентов с атеросклеротическим сочетанным и изолированными вариантами поражения артерий сердца и мозга

Группа	Атерогенный Индекс (ИА)	ХС (мг/дл.)	ЛНП (мг/дл.)	ЛВП (мг/дл.)	Триглицериды (мг/дл.)
1	$3,3 \pm 1,2^*$	$217,5 \pm 44,4^*$	$139,9 \pm 35,5^*$	$50,6 \pm 11,5^*$	$146,7 \pm 49,6^*$
2	$3,8 \pm 1,7^*$	$223,5 \pm 48,1^*$	$146,5 \pm 43,7^*$	$46,2 \pm 13,7^*$	$174,6 \pm 80,9$
3	$4,3 \pm 1,4^*$	$227,5 \pm 7,3^*$	$151,1 \pm 39,3^*$	$43,9 \pm 10,9^*$	$171,2 \pm 77,6$
4	$4,4 \pm 1,8^*$	$221,0 \pm 54,2^*$	$151,6 \pm 41,6^*$	$44,6 \pm 7,3^*$	$148,3 \pm 62,7^*$
5	$2,6 \pm 0,9^*$	$169,5 \pm 14,4^*$	$105,1 \pm 18,2^*$	$44,4 \pm 6,4^*$	$127,9 \pm 13,7^*$



фактору сохранения холестеринового гомеостаза. Существует мнение и о протективной роли ЛВП в отношении риска ССЗ атеросклеротического генеза [21; 26; 28].

В 1-й гр. отмечается рост ЛВП на 8% по сравнению с 2-й гр. Рост ЛВП в соотношении: 1–3 гр. на 14%, 1–4 гр. — 11,8%, а по сравнению с 5-й гр. — 12,8%. Статистически значимая разница была зафиксирована между 1–3, 1–4, 1–5 группами ($p < 0,001$). Самый высокий уровень ЛВП отмечен в 1-й группе (группа риска АС). Значимая разница между 1 (риска) — 5 (контрольной) группами объясняется тем, что ЛВП выполняют на начальной стадии атеросклероза антиатерогенную функцию.

Наблюдается рост индекса атерогенности между 1–4 группами. Анализируя полученные результаты, видим рост ИА между 1–3 группой на 14% и соответственно между 1–4 группами на 16%, 1–2 группой на 11%, 2–4 группой на 13%. По отношению к показателям, полученным в 5 группе, в 1–4 группах увеличение составило соответственно 30, 32, 40, 41% ($p < 0,05$), что свойственно прогрессирующему атеросклеротическому процессу. По данным результатов исследования триглицеридов установлено, что между 1 и 2-й группами наблюдается значительный рост триглицеридов на 14%. Статистически значимая разница зафиксирована между 1–3, 2–3, 2–4 группами ($p < 0,001$). Резкий скачок гипертриглицеридемии отмечен во 2-й и 3-й гр., т.е. она характерна для изолированных вариантов повреждений как сосудов сердца [9], так и сосудов мозга. Зафиксирована статистически значимая разница между 1–3, 2–3, 2–4 группами ($p < 0,05$). Не выявлено существенного влияния ТГ на начальной стадии АС и в случае сочетанного поражения артерий церебрального и коронарного бассейнов (4 гр.).

За последние годы все больше появляется исследований, ставящих под сомнение роль исключительно дислипидемий в генезе атеросклеротического процесса [14; 24] и придающих важнейшее значение хроническому воспалению [24]. Необходи-

мость дополнения к «традиционным» — новых факторов для оценки риска ССЗ — одна из главных рекомендаций АНА/ACCf по оценке сердечнососудистого риска [12]. Условно «новые» факторы риска — это биомаркеры — СРБ, ФГ и др., позволяющие выявить субклиническое воспаление — тема, которая активно обсуждается в специальной литературе последних лет [11; 21]. Соответственно, атеросклеротическое повреждение сосудов рассматривается как воспалительная реакция. СРБ, связываясь с модифицированными ЛНП, накапливаясь в местах атеросклеротического поражения артерий, приводит к дисфункции эндотелия и далее к тромбообразованию [25; 26], причем, по мнению многих авторов, СРБ является его важным прогностическим маркером.

По мнению ряда современных авторов [11; 23] хроническое воспаление непосредственно влияет на прогрессирование атеросклероза, а сопровождающий это воспаление СРБ служит независимым фактором высокого кардиоваскулярного риска, в том числе острого коронарного синдрома [12], включая риск развития инфаркта миокарда, инсульта а также указывает на утяжеление его течения. Disease Control and Prevention и American Heart Association рекомендуют использовать уровень СРБ в качестве маркера кардиоваскулярного риска, особенно у лиц без клинических признаков кардиоваскулярных заболеваний. Многие исследователи [18; 25] относят больных с высокими уровнями СРБ в группы высокого риска сердечнососудистых заболеваний, даже при наличии базовых уровней холестерина в крови. Предполагается, что СРБ может быть ответственен за вовлечение в АС процесс нескольких сосудистых бассейнов [10].

Наиболее прогрессивной в настоящее время считается гипотеза [16; 22], что риск развития атеросклеротического повреждения артерий значительно возрастает лишь при одновременно повышенных уровнях концентраций не только СРБ, но и холестерина, ЛНП, фибриногена, и в патогенезе атеро-

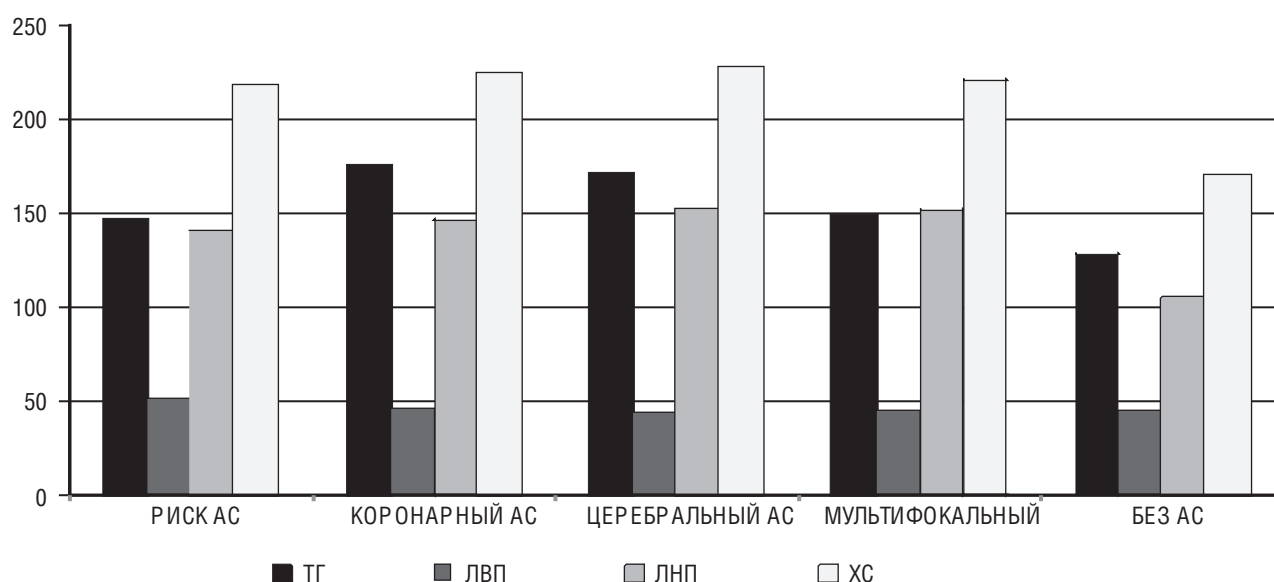


Рис. 1. Связь показателей липидного спектра с распространенностью атеросклероза

склероза воспаление и дисбаланс липидов, следует рассматривать, как два взаимосвязанных механизма [15].

При оценке состояния концентрации С-реактивного воспалительного белка во всех группах выяснено, что его уровни достоверно превышали базовые показатели (табл. 3). Данные исследований белков острой фазы воспаления, в расчетах сравнивались с V контрольной группой — «практически здоровы».

При исследовании содержания СРБ было установлено, что его средний показатель во II группе по сравнению с I группой вырос на 20%, в III группе — на 50% в IV группе — на 67%, отмечено увеличение СРБ между II–IV и III–IV соответственно на 58 и 41%. Выявлена статистически достоверная разница в группах I–III, I–IV, II–IV, III–IV, V–II, V–III, V–IV ($p < 0,05$).

Прослеживается явная тенденция к гиперболическому росту концентрации СРБ (рис. 2), которая достигает максимального значения на стадии манифестации АС (сочетанный вариант поражения артерий головы и сердца).

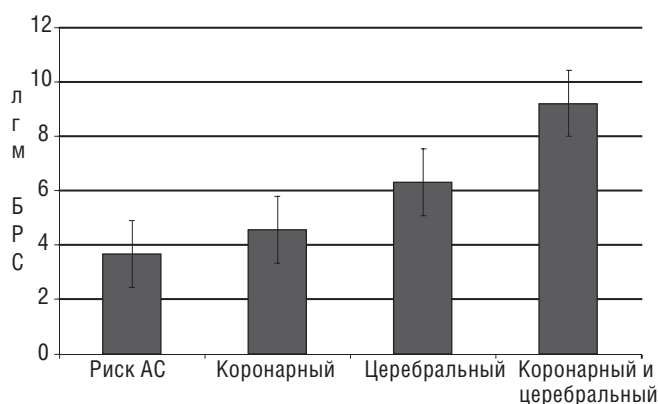


Рис. 2. Показатель СРБ в зависимости от распространенности атеросклеротического процесса

Таблица 3

Сравнительная характеристика изменения уровня биохимических показателей воспалительных белков при мультифокальном и изолированном вариантах АС

Группа	СРБ, (мг/л)	Фибриноген, (мг/дл)
1 — риск АС	3,66±1,4*	397,3±104,5*
2 — коронарный АС	4,55±2,5*	421,4±60,6*
3 — церебральный АС	6,3±2,1*	416,6±110,3*
4 — коронарный и церебральный АС	9,2±1,1*	468,8±78,6*
5 — контрольная — без АС	3,5±1,6*	321,1±40,3*

Не только СРБ, но и фибриноген играет немаловажную роль в процессах атерогенеза и его осложнений, а концентрация фибриногена в плазме крови может являться маркером риска возникновения ИБС [17; 19]. Учитывая, что существует корреляция между концентрациями в плазме крови СРБ и фи-

бриногена в общей популяции, существует мнение, что правомочно использование этих факторов для прогнозирования риска развития сердечнососудистой патологии в течение ближайших 10 лет [24]. Гиперфибриногенемия отражает нарушения гемостаза, стимулируя пролиферацию ГМК, агрегацию тромбоцитов, повышает вязкость крови. т.о. указывая, на воспалительную острофазную реакцию сосудистой стенки — признак воспаления, непосредственно связанного с атеросклерозом.

При анализе результатов измерений уровня фибриногена в группах установлено, что между I и IV группами наблюдался рост уровня фибриногена на 15, между II–IV группами — на 10%. По отношению к показателям, полученным в V группе, в I, II, III и IV группах увеличение составило соответственно 19, 25, 22 и 31%. Статистически значимые различия по показателю фибриногена зафиксированы между I–IV, II–IV, III–IV группами ($p < 0,05$), аналогично по V–I, V–II, V–III и V–IV группам ($p < 0,05$).

Выраженное увеличение плазменного уровня ФГ является следствием дисфункции сосудистого эндотелия и повышенного выхода в плазму из секреторных гранул эндотелиальных клеток. Наибольшие уровни фибриногена отмечены в сыворотке крови у пациентов с подтвержденной ИБС (2, 4 гр.), что подтверждает наличие связи между повышенным показателем фибриногена и ИБС [14].

Таким образом, в результате изучения влияния липидного спектра и воспалительных СРБ и ФГ, удалось уточнить данные о степени значимости «традиционных» и относительно новых (СРБ, фибриногена) факторов риска ССЗ. Для мультифокального АС поражения артерий головы и сердца, в отличие от изолированных вариантов характерно:

1. на фоне снижения уровня ХС и триглицеридов значимый рост концентрации СРБ, фибриногена, при плавном повышении уровня атерогенного потенциала;
2. показатели индекса атерогенности и СРБ имеют общую тенденцию роста, указывающую на прогрессирование и возможное утяжеление атеросклеротического воспалительного процесса, и на повышенный риск его осложнений;
3. достоверно более высокие уровни воспалительных белков (ФГ и СРБ), совокупный высокий титр которых, указывает на агрессивное течение атеросклероза, на наличие опасных осложнений — инфаркта миокарда и инсульта (в 4 группе 66% пациентов имеют ИМ и 27% с ИИ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперов Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов. Кардиология. 2010; № 6: 88–91.
2. Барабаш О. Л., Зыков М. В., Кашталап В. В. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2011; № 8: 66–71.
3. Барановский А.Ю., Белоногов Л.И., Билецкая М.П., Богданов Н.Н., Волкова Е.А., Ворохобина Н.В., Кирьянова В.В., Королькова Т.Н., Кузнецова О.Ю., Макаров А.К., Малахов С.Ф., Медведев В.П., Назаренко Л.И., Ноздрачев А.Д., Петров Д.П.,

- Полийчук Т.П., Пономаренко Г.Н., Строев Ю.И., Фролова Е.В., Чурилов Л.П. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб., 2007.
4. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии. Учебное пособие под редакцией профессоров А.Г. Васильева и Н.В. Хайцева. СПб.; 2014.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Учебник пособие для студентов медицинских ВУЗов. Часть 2 Основы патохимии. СПб., 2000.
6. Лутай М. И. Мультифокальный атеросклероз: польза статинов. Диабет и сердце; Статины в лечении пациентов высокого риска. 2011; № 6: 152.
7. Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Белов Ю.В., Генс А.П., Кабанова М.Н., Тураев М.М. Одномоментные хирургические вмешательства на коронарном и каротидном бассейнах в лечении мультифокального атеросклероза. Кардиология. 2014; 54 (9): 46–51.
8. Anderson T.J., Gregoire J., Hegele R.A., Couture P., Mancini G.B., McPherson R., Francis G.A., Poirier P., Lau D.C., Grover S., Genest J., Jr, Carpentier A.C., Dufour R., Gupta M., Ward R., Leiter L.A., Lonn E., Ng D.S., Pearson G.J., Yates G.M., Stone J.A., Ur E 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013; 29(2): 151–167.
9. Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3–46.
10. Ference B.A., Yoo W., Alesh I. et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 60: 2631–2639.
11. Ge Y., Wang T.J. Identifying novel biomarkers for cardiovascular disease risk prediction *J. Intern Med*. 2012; 272(5): 430–439.
12. Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25): 2935–2959.
13. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al: C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1310–1320.
14. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur. Heart J*. 1999 234: 19–26.
15. Krintus M., Kozinski M., Kubica J., Sypniewska G. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014: 1–17.
16. Krzesinski P., Uzieblo-Zyczkowska, B., Gielerak, G., Stanczyk, A., Kurpaska, M., Piotrowicz, K. Global longitudinal two-dimensional systolic strain is associated with hemodynamic alterations in arterial hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015; 9: 680–689.
17. Kurtul A., Yarlioglues M., Murat S.N., Demircelik M.B., Acikgoz S.K., Ergun G., et al. Red cell distribution width predicts contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Angiology*. 2015; 66: 433–440.
18. Lim P., Moutereau S., Simon T., Gallet R., Probst V., Ferrieres J., et al. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Am J Cardiol*. 2013; 111: 9.
19. Maple-Brown L.J., Cunningham J., Nandi N., Hodge A., O'Dea K. Fibrinogen and associated risk factors in a high-risk population: urban Indigenous Australians, the DRUID Study. *Cardiovascular Diabetology*. 2010; 9(69).
20. Miller M., Stone N.J., Ballantyne C. Triglycerides and Cardiovascular Disease A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation*. 2011; 123: 2292–2333.
21. Mureddu G.F., Brandimarte F., Faggiano P. et al. Between risk charts and imaging: how should we stratify cardiovascular risk in clinical practice *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14(5): 401–416.
22. Obradovic M.M. et al. Interrelatedness between C-Reactive protein and oxidized low-density Lipoprotein *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53 (1): 29–34.
23. Rajput M.R., Lakhair M. A., Shaikh M. A., Rind, M. S. Reactive Protein - CRP - Cardiac Disease and Stroke. *J. LUMHS*. 2011 10(3).
24. Ridker P.M. Inflammation, infection and cardiovascular risk. How good in clinical evidence? *Circulation*. 1998; 98.
25. Rohla M. Metabolic syndrome, inflammation and atherothrombosis. M. Rohla, T. W. Weiss. *Hamostaseologie*. 2013; 33(4): 283–294.
26. Silva D., A. Pais de Lacerda. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease., *Cardiologia*. 2012; 31(11): 733–745.
27. Tarantini G., Napodano M., Gasparetto N., et al. Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodeling in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Coron. Artery. Dis*. 2010; 21 (2): 78–86.
28. Teramoto T., Sasaki J., Ishibashi S., et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012. *J. Atheroscler Thromb*. 2013; 20(6): 517–523.
29. Varbo A., Benn M., Tybjaerg-Hansen A., Jorgensen A.B., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(4): 427–436.
30. Watts G.F., Sullivan D.R., Poplawski N., van Bockxmeer F., Hamilton-Craig I., Clifton P.M., O'Brien R., Bishop W., George P., Barter P.J., Bates T., Burnett J.R., Coakley J., Davidson P., Emery J., Martin A., Farid W., Freeman L., Geelhoed E., Juniper A., Kidd A., Kostner K., Krass I., Livingston M., Maxwell S., O'Leary P., Owaimrin A., Redgrave T.G., Reid N., Southwell L., Suthers G., Tonkin A., Towler S., Trent R. Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network Consensus Group (Australian Atherosclerosis Society). Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australia. *Atherosclerosis Supplements*. 2011; 12: 221–263.

REFERENCES

1. Alekperov E.Z Modern concepts about the role of inflammation in atherosclerosis. Alekperov E.Z R. N. Nadzharov J., *Cardiology*. 2010; 6: 88–91.



2. Barabash O.L., Zikov M.V., Kashtalov V.V. Prevalence and clinical significance of multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *J. Cardiology*. 2011; 8: 66–71.
3. Baranovskiy A.Yu., Belonogov L.I., Biletskaya M.P., Bogdanov N.N., Volkova E.A., Vorokhobina N.V., Kir'yanova V.V., Korol'kova T.N., Kuznetsova O.Yu., Makarov A.K., Malakhov S.F., Medvedev V.P., Nazarenko L.I., Nozdrachev A.D., Petrov D.P., Polychuk T.P., Ponomarenko G.N., Stroev Yu.I., Frolova E.V., Churilov L.P. i dr. *Ozhirenie (klinicheskie ocherki). [Obesity (clinical essays)]*. SPb., 2007.
4. Vasilyev A.G., Hajcev N.V., Trashkov A.P. *Praktikum po patofiziologii. Pathophysiology Manual. Uchebnoe posobie pod redakciej professorov A.G. Vasil'eva i N.V. Hajceva*. SPb.; 2014. (in Russian).
5. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. *Osnovy obshchey patologii. Uchebnyk posobie dlya studentov meditsinskikh VUZov. Chast' 2 Osnovy patokhimii. [Fundamentals of General pathology. A tutorial guide for medical students. Part 2 fundamentals of pathochemistry]*. SPb., 2000.
6. Lutai M.I. Multifocal atherosclerosis: the use of statins. *Diabetes and the heart; Statins in the treatment of high-risk patients*. 2011; 6: 152.
7. Charchyan E.R., Stepanenko A.B., Belov U.V., Gens A.P., Kabanova M.N. Simultaneous surgical intervention to coronary and carotid basins in the treatment of multifocal atherosclerosis. *J. Cardiology*. 2014; 9(54): 46–51.
8. Anderson T.J., Gregoire J., Hegele R.A., Couture P., Mancini G.B., McPherson R., Francis G.A., Poirier P., Lau D.C., Grover S., Genest J., Jr, Carpentier A.C., Dufour R., Gupta M., Ward R., Leiter L.A., Lonn E., Ng D.S., Pearson G.J., Yates G.M., Stone J.A., Ur E 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013; 29(2): 151–167.
9. Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3–46.
10. Ference B.A., Yoo W., Alesh I. et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 60: 2631–2639.
11. Ge Y., Wang T.J. Identifying novel biomarkers for cardiovascular disease risk prediction. *J. Intern Med*. 2012; 272(5): 430–439.
12. Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25): 2935–2959.
13. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Pennells L. et al: C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1310–1320.
14. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur. Heart J*. 1999; 234: 19–26.
15. Krintus M., Kozinski M., Kubica J., Sypniewska G. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014: 1–17.
16. Krzesinski P., Uzieblo-Zyczowska, B., Gielerak, G., Stanczyk, A., Kurpaska, M., Piotrowicz, K. Global longitudinal two-dimensional systolic strain is associated with hemodynamic alterations in arterial hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015; 9: 680–689.
17. Kurtul A., Yarlioglues M., Murat S.N., Demircelik M.B., Acikgoz S.K., Ergun G., et al. Red cell distribution width predicts contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Angiology*. 2015; 66: 433–440.
18. Lim P., Moutereau S., Simon T., Gallet R., Probst V., Ferrieres J. et al. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Am J Cardiol*. 2013; 111: 9.
19. Maple-Brown L.J., Cunningham J., Nandi N., Hodge A., O'Dea K. Fibrinogen and associated risk factors in a high-risk population: urban Indigenous Australians, the DRUID Study. *Cardiovascular Diabetology*. 2010; 9(69).
20. Miller M., Stone N.J., Ballantyne C. Triglycerides and Cardiovascular Disease A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: 2292–2333.
21. Mureddu G.F., Brandimarte F., Faggiano P. et al. Between risk charts and imaging: how should we stratify cardiovascular risk in clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14(5): 401–416.
22. Obradovic M.M. et al. Interrelatedness between C-Reactive protein and oxidized low-density Lipoprotein. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53 (1): 29–34.
23. Rajput M.R., Lakhair M. A., Shaikh M. A., Rind, M. S. Reactive Protein — CRP — Cardiac Disease and Stroke. *J. LUMHS*. 2011 10(3).
24. Ridker P.M. Inflammation, infection and cardiovascular risk. How good in clinical evidence? *Circulation*. 1998; 98.
25. Rohla M. Metabolic syndrome, inflammation and atherothrombosis. M. Rohla, T. W. Weiss. *Hamostaseologie*. 2013; 33(4): 283–294.
26. Silva D., A. Pais de Lacerda. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease. *Cardiologia*. 2012; 31(11): 733–745.
27. Tarantini G., Napodano M., Gasparetto N., et al. Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodeling in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Coron. Artery. Dis*. 2010; 21 (2): 78–86.
28. Teramoto T., Sasaki J., Ishibashi S., et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012. *J. Atheroscler Thromb*. 2013; 20(6): 517–523.
29. Varbo A., Benn M., Tybjaerg-Hansen A., Jorgensen A.B., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(4): 427–436.
30. Watts G.F., Sullivan D.R., Poplawski N., van Bockxmeer F., Hamilton-Craig I., Clifton P.M., O'Brien R., Bishop W., George P., Barter P.J., Bates T., Burnett J.R., Coakley J., Davidson P., Emery J., Martin A., Farid W., Freeman L., Geelhoed E., Juniper A., Kidd A., Kostner K., Krass I., Livingston M., Maxwell S., O'Leary P., Owaimrin A., Redgrave T.G., Reid N., Southwell L., Suthers G., Tonkin A., Towler S., Trent R. Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network Consensus Group (Australian Atherosclerosis Society). Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australia. *Atherosclerosis Supplements*. 2011; 12: 221–263.

