

ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ С НАЛИЧИЕМ ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНОСЯЩИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

И.С. Скопец^{1*}, Н.Н. Везикова¹, И.М. Марусенко¹, О.Ю. Барышева¹,
А.В. Малафеев², А.Н. Малыгин²

¹Петрозаводский государственный университет. 185910, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

²Республиканская больница им. В.А. Баранова. 185019, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3

Эпидемиологическая ситуация с сердечно-сосудистыми заболеваниями определяет высокий интерес в изучении патогенеза атеросклероза и поиске новых факторов риска, коррекция которых позволит повысить эффективность первичной и вторичной профилактики. Большое внимание уделяется изучению взаимосвязи уровня биомаркеров воспаления у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца и наличием/отсутствием традиционных факторов риска (ТФР).

Цель. Изучить взаимосвязь между наличием ТФР и уровнем биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов, переносящих острый коронарный синдром (ОКС).

Материал и методы. В исследование включено 62 пациента в возрасте от 24 до 50 лет (средний возраст $43,98 \pm 4,73$), госпитализированных по поводу ОКС. Проведена оценка ТФР и концентрации в сыворотке следующих биомаркеров: высокочувствительный С-реактивный белок (вСРБ), гомоцистеин, растворимые сосудистые (sVCAM-1) и внутриклеточные (siCAM-1) молекулы адгезии 1 типа, растворимый Е-селектин (sE-селектин), нитрат, неоптерин, матриксная металлопротеиназа 3 типа (ММР-3).

Результаты. В исследуемой группе выявлена высокая распространенность ТФР, в том числе корригируемых. Установлена взаимосвязь между рядом ТФР и повышенной концентрацией определенных биомаркеров воспаления. Так, у пациентов с отягощенной наследственностью по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям содержание sVCAM-1 оказалось достоверно выше ($1047,78 \pm 516,98$ нг/мл) в сравнении с пациентами без данного ТФР ($705,57 \pm 239,28$ нг/мл), $p=0,017$, высокое содержание ММР-3 ($9,31 \pm 3,63$ нг/мл) было ассоциировано с наличием артериальной гипертонии, тогда как у пациентов без данного ТФР концентрация ММР-3 была достоверно ниже ($5,02 \pm 3,66$ нг/мл), $p=0,011$. Кроме того, у пациентов, страдающих абдоминальным ожирением, концентрация нитрата в плазме была выше в сравнении с пациентами без данного ТФР как при ОКС ($208,45 \pm 91,85$ нг/мл vs $154,53$ нг/мл, $p=0,028$), так и в отдаленном периоде ($193,53 \pm 40,02$ нг/мл vs $173,48$ нг/мл, $p=0,028$).

Заключение. Исследование продемонстрировало значимую взаимосвязь между наличием ряда ТФР и повышенными концентрациями определенных биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов, переносящих ОКС, что, вероятно, ассоциировано с высокими темпами прогрессирования атеросклероза, повышенным риском атеротромботических событий, осложненного течения ишемической болезни сердца и неблагоприятным исходом.

Ключевые слова: биомаркеры воспаления, традиционные факторы риска, острый коронарный синдром, эндотелиальная дисфункция.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):166-170

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-166-170>

Correlation of inflammation biomarkers with the traditional risk factors in patients with acute coronary syndrome

I.S. Skopec^{1*}, N.N. Vezikova¹, I.M. Marusenko¹, O.Yu. Barysheva¹, A.V. Malafeev², A.N. Malygin²

¹Petrozavodsk State University. Lenina pr. 33, Petrozavodsk, 185910 Russia

²Republican Hospital named after V.A. Baranov. Pirogova ul. 3, Petrozavodsk, 185019 Russia

Actuality of cardiovascular diseases today determines the high interest to study pathogenesis of atherosclerosis and to searching new risk factors which could help to optimize primary and secondary prevention. Study the correlation between biomarkers of inflammation and traditional risk factors (TRF) in patients with different forms of ischemic heart disease is really important today.

Aim. To determine the correlation between TRF and the level of biomarkers of the inflammation and endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. Patients ($n=62$) aged from 24 to 50 years (mean age 43.98 ± 4.73), who were admitted to the hospital due to ACS, were included into the study. Correlations between TRF and the levels of biomarkers of the inflammation and endothelial dysfunction were assessed. The following biomarkers levels were determined: high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), homocysteine, soluble vascular cell (sVCAM-1) and intracellular (siCAM-1) adhesion molecule type 1, soluble E-selectin (sE-selectin), nitrate, neopterin, matrix metalloproteinase type 3 (MMP-3).

Results. TRF, including modifiable ones, were often revealed in patients of the studied group. Some correlations between TRF and high concentrations of inflammatory biomarkers were determined. Patients with the family history of early cardiovascular diseases had higher concentration of sVCAM-1 (1047.78 ± 516.98 ng/ml) in comparison with the patients without this TRF (705.57 ± 239.28 ng/ml), $p=0.017$. Patients with arterial hypertension had higher level of MMP-3 (9.31 ± 3.63 ng/ml) versus patients without hypertension (5.02 ± 3.66 ng/ml), $p=0.011$. Patients with abdominal obesity compared with patients without this TRF demonstrated higher concentration of nitrate in acute (208.45 ± 91.85 ng/ml vs 154.53 ng/ml, $p=0.028$) and long-term (193.53 ± 40.02 ng/ml vs 173.48 ng/ml, $p=0.028$) periods of ASC.

Conclusion. The study showed the significant correlation between TRF and high levels of some biomarkers of inflammation and endothelial dysfunctions in patients with ACS. So it is probably associated with more rapid progression of the atherosclerosis, higher risk of atherothrombotic events, complicated course of ischemic heart disease and unfavorable outcomes.

Keywords: biomarkers of inflammation, traditional risk factors, acute coronary syndrome, endothelial dysfunction.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):166-170

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-166-170>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ingas@karelia.ru

Сведения об авторах:

Скопец Инга Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ПетрГУ

Везикова Наталья Николаевна – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Марусенко Ирина Михайловна – д.м.н., профессор той же кафедры

Барышева Ольга Юрьевна – д.м.н. профессор той же кафедры
Малыгин Александр Николаевич – зав кардиологическим отделением Республиканской больницы им. В.А. Баранова
Малафеев Андрей Викторович – врач-кардиолог того же отделения

Введение

Несмотря на определенные успехи в области изучения патогенеза атеросклероза, модернизацию системы здравоохранения, внедрения современных методов медикаментозного и инвазивного лечения заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения в последние полвека остается высокой [1, 2]. В 2014 г. болезни системы кровообращения стали причиной смерти практически миллиона россиян (430,9 тыс. мужчин и 509,6 тыс. женщин) [3].

В течение нескольких десятилетий здравоохранение развитых и развивающихся стран изучает и внедряет стратегию первичной профилактики, основанной на выявлении факторов риска развития атеротромботического события и их возможной коррекции с целью снижения индивидуального риска [4]. Результаты исследования INTERHEART убедительно продемонстрировали роль таких традиционных факторов риска (ТФР), как курение, дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО), психосоциальные факторы и сахарный диабет (СД) в увеличении риска развития кардиоваскулярных событий [4]. В то же время в ряде исследований продемонстрировано, что ТФР не только увеличивают первичный риск, но и ассоциированы с повышенным числом осложнений при остром коронарном синдроме (ОКС) [5]. При этом на протяжении многих лет обсуждается проблема самостоятельной роли ТФР, либо их ассоциации с другими, в первую очередь, биохимическими параметрами. Полученные данные об ассоциативной взаимосвязи ТФР и биомаркеров позволяют приблизиться к изучению патогенетических аспектов профилактики и лечения атеросклероза. Определение биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции (вЧСРБ, молекулы адгезии, матриксные металлопротеиназы, неоптерин и пр.) используется с целью повышения эффективности определения сердечно-сосудистого риска в рамках первичной профилактики [6, 7], а также для оценки риска развития осложнений, отдаленных клинических последствий и прогноза при ОКС [8-10].

В настоящее время получено большое количество данных о роли ТФР [11-14] и биомаркеров воспаления [8, 9, 15] в риск-стратификации при ОКС, однако взаимосвязь ТФР и маркеров воспаления у пациентов, переносящих ОКС, требует изучения.

Цель: определение взаимосвязи между наличием ТФР и уровнем биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов, переносящих ОКС

Материал и методы

В группу исследования включено 62 пациента мужского пола в возрасте от 24 до 50 лет, госпитализированных по поводу ОКС в ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова» (г. Петрозаводск). ОКС диаг-

ностирован на основании общепринятых критериев [16]. Во всех случаях было проведено стандартное клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса.

У всех обследованных была выполнена оценка распространенности следующих ТФР: пол, возраст, ДЛП, АГ, отягощенная по ИБС наследственность, курение, АО, СД.

Определение показателей липидного спектра было выполнено в лаборатории ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова». Дислипидемия определялась как любое из следующего: повышение уровня общего холестерина (ОХС) >4,0 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) >1,8 ммоль/л, триглицериды (ТГ) >1,7 ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) <1,0 ммоль/л (для мужчин) или <1,2 ммоль/л (для женщин).

Под АГ понималось повышение АД >140/90 мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов. Абдоминальное ожирение диагностировалось при окружности талии (ОТ) ≥102 см у мужчин, ≥88 см у женщин и/или индексе массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м². Также учитывался анамнез курения (по данным личного опроса пациентов) и семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин).

Кроме того, всем пациентам выполнены клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиограмма в 12 отведениях по стандартной методике. Лабораторные исследования выполнены в лаборатории ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова».

У пациентов с ОКС при поступлении (острый период), а также через 9-12 мес были определены уровни следующих биомаркеров: высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), гомоцистеина, растворимых сосудистых (sVCAM-1) и внутриклеточных (sICAM-1) молекул адгезии 1 типа, растворимого Е-селектина (sE-селектин), нитрата, неоптерина, матриксной металлопротеиназы 3 типа (ММР-3) в сыворотке крови. Исследования проведены методом иммуноферментного анализа. Для определения концентраций sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектина, неоптерина использованы наборы для количественного определения иммуноферментным методом указанных биомаркеров («eBio-science», Bender MedSystems GmbH, Австрия). Для измерения концентрации ММР-3 использован иммуноферментный набор для количественного определения человеческой ММР-3 в человеческих культуральной среде, сыворотке, гепаринизированной плазме или синовиальной жидкости («Invitrogen», BioSource, Europe S.A.). Концентрация СРБ определена с использованием набора для иммуноферментного анализа с высокой чувствительностью (Biomerica, США). Определение

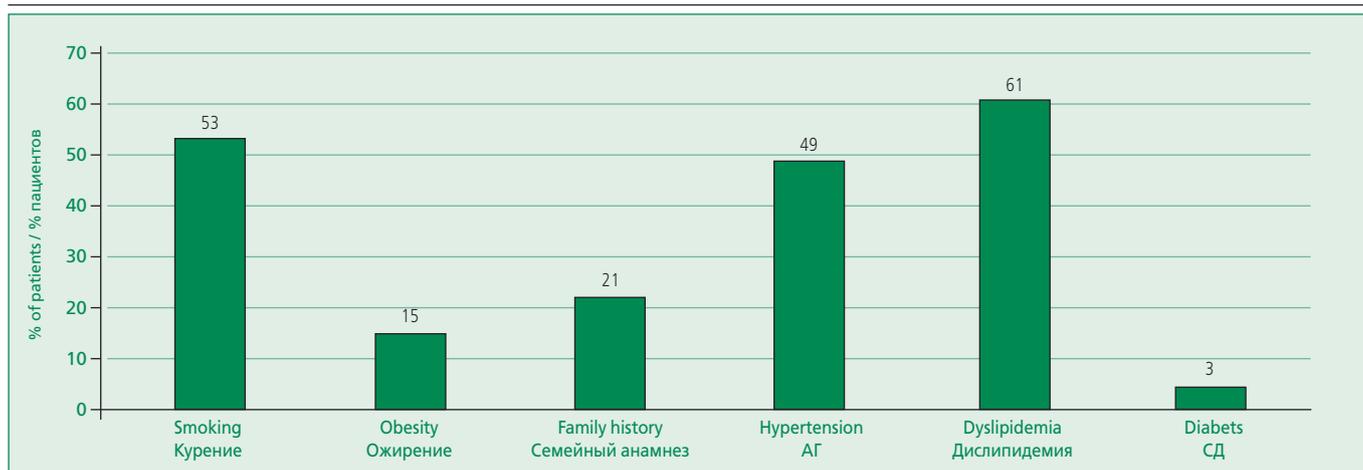


Figure 1. Prevalence of traditional risk factors in the study group (n=62)
Рисунок 1. Распространенность ТФР в исследуемой группе (n=62)

содержания гомоцистеина проведено с использованием набора для проведения иммуноферментного количественного определения концентрации гомоцистеина («Axis-Shield», Шотландия). Концентрация нитрата определена с использованием набора для количественного определения окиси азота в культуральной среде, сыворотке, плазме и моче (R&D Systems, Великобритания).

Результаты описательной статистики представлены в форме среднее (M) ± стандартное отклонение (σ) для числовых (измеряемых) величин и в форме абсолютных (n) и относительных (%) частот для качественных (счетных) показателей. Распределения всех исследуемых числовых показателей статистически достоверно отличались от нормального закона распределения (критерий Шапиро-Уилка), поэтому для проверки статистической достоверности различия уровня биомаркеров между группами с отсутствием и наличием признака использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения выборок первичного и повторного исследований уровней биомаркеров использовался непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений. Уровень значимости для всех результатов статистической обработки данных и проверки статистических гипотез был принят равным 0,05 ($p < 0,05$). Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США), StatTools 1.0 (ИнтелТек Лаб, Россия).

Результаты

Средний возраст пациентов составил $43,98 \pm 4,73$ лет. В исследуемой группе 66,1% (n=41) пациентов переносили ОКС с подъемом ST, 33,9% (n=21) – ОКС без подъема ST. Большинство ТФР выявлялось с высокой частотой. Анамнез курения выявлен у 53 пациентов (85,5%), отягощенная по ранним ССЗ наследственность – у 21 пациента (33,9%), ДЛП – у 61 пациента (98,4%),

АГ – у 40 пациентов (64,5%), 15 человек (24,2%) страдали абдоминальным ожирением, 3 человека (4,8%) – СД. Результаты представлены на рис. 1.

В ходе работы был проведен сравнительный анализ концентрации у пациентов, перенесших ОКС, следующих биомаркеров: vСРБ, гомоцистеин плазмы, sICAM-1, sVCAM-1, MMP-3, неоптерин и нитрат, sE-селектин. Определение уровней биомаркеров проведено в остром периоде ОКС и через 9-12 мес (табл. 1). Установлено, что в отдаленном периоде значительно снижается уровень vСРБ, неоптерина и sVCAM-1 (различия достоверны), тогда как уровень MMP-3 возрастает ($p = 0,0004$). Значимых отличий по уровню sICAM-1, гомоцистеина и нитрата получено не было. Динамика концентраций биомаркеров в остром и отдаленном периодах представлена в табл. 1.

В ходе исследования проанализирована взаимосвязь между повышенным уровнем ряда биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции и наличием ТФР. Установлено, что у пациентов с отягощенной наследственностью по ранним ССЗ содержание sVCAM-1 оказалось значимо выше в сравнении с пациентами без данного ФР ($1047,78 \pm 516,98$ против $705,57 \pm 239,28$ нг/мл; $p = 0,017$).

Высокое содержание MMP-3 было ассоциировано с наличием АГ, тогда как у пациентов без данного ФР концентрация MMP-3 была значимо ниже ($9,31 \pm 3,63$ против $5,02 \pm 3,66$ нг/мл; $p = 0,011$).

У пациентов с абдоминальным ожирением концентрация нитрата в плазме была выше в сравнении с пациентами без данного ФР как при поступлении по поводу ОКС ($208,45 \pm 91,85$ против $154,53$ нг/мл; $p = 0,028$), так и в отдаленном периоде ($193,53 \pm 40,02$ против $173,48$ нг/мл; $p = 0,028$).

Значимого различия концентраций других биомаркеров в зависимости от наличия или отсутствия ТФР выявлено не было.

Table 1. Changes in biomarker levels in acute and remote periods (n=62)

Таблица 1. Динамика уровней биомаркеров в остром и отдаленном периодах (n=62)

Параметр	При поступлении	Через 9–12 мес	p
вЧСРБ, нг/мл	13,38±10,89	3,99±5,34	0,0003
Гомоцистеин, мкмоль/л	16,51±5,26	15,77±5,34	>0,05
sVCAM-1, нг/мл	816,25±347,48	575,83±192,25	0,003
sICAM-1, нг/мл	284,88±91,61	284,79±81,81	>0,05
ММР-3, нг/мл	7,70±4,14	12,16±3,85	0,0004
Неоптерин, нг/мл	12,69±4,33	8,97±3,95	0,005
sE-селектин, нг/мл	78,98±75,84	Не проводился	-
Нитрат, нг/мл	163,52±87,58	176,82±104,38	>0,05

вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; sVCAM-1 – растворимые сосудистые молекулы адгезии 1 типа; sICAM-1 – растворимые внутриклеточные молекулы адгезии 1 типа; ММР-3 – матриксная металлопротеиназа 3 типа

Обсуждение

Распространенность ТФР в исследуемой группе

В исследуемой группе ТФР встречались с высокой частотой: у всех пациентов было выявлено не менее 2 ФР, у 80% – 4 или более ФР. Наиболее распространенными ТФР в исследуемой группе оказались следующие: ДЛП (96,1%), АГ (78,4%), курение (69,4%), т.е. корригируемые ФР, что свидетельствует о неэффективной первичной профилактике. Похожая ситуация наблюдается в России в целом [1, 2]. Так, по данным Федерального регистра больных с ОКС [1] у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, в анамнезе с высокой частотой встречаются следующие ТФР: АГ (у 83,9% – при ОКС с подъемом ST, 89,8% – при ОКС без подъема ST), СД (у 17,4% – при ОКС с подъемом ST, 17,2% – при ОКС без подъема ST). Высокая распространенность ТФР является одной из причин развития ОКС у пациентов молодого возраста, вошедших в исследование.

Взаимосвязь биомаркеров воспаления и ТФР

В проведенном исследовании выявлена достоверная взаимосвязь между наличием ряда ТФР и повышенными концентрациями определенных биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов, переносящих ОКС.

Изучению взаимосвязи уровня биомаркеров у пациентов с различными формами ИБС и наличия/отсутствия ТФР уделяется в настоящее время большое внимание [8, 9]. По ряду ФР получена положительная корреляция с уровнем воспалительной активности, которая, в свою очередь, ассоциирована с высокими темпами прогрессирования атеросклероза, риском атеротромботических событий, осложненного течения ИБС и неблагоприятным исходом [8].

В ходе нашего исследования проведенная оценка уровня биомаркеров в зависимости от наличия/отсутствия ТФР выявила следующие особенности.

У пациентов с отягощенной по ранним ССЗ наследственностью выявлено достоверно более высокое содержание sVCAM-1 в сравнении с пациентами без данного ФР. Таким образом, отягощенный семейный анамнез, вероятно, обусловлен генетическими нарушениями, которые реализуются в повышении факторов, играющих ключевую роль в развитии атеросклероза и атеротромбоза. Определение уровня данных биомаркеров позволяет уточнить реальный риск ССЗ и минимизировать недооценку риска, которая зачастую имеет место как при первичной риск-стратификации [16], так и при оценке риска неблагоприятного исхода у пациентов, переносящих атеротромботическое событие [9, 17].

Кроме того, в ходе исследования выявлена взаимосвязь между уровнем ММР-3 и наличием анамнеза АГ. У пациентов с АГ содержание ММР-3 в плазме оказалось достоверно более высоким по сравнению с пациентами без АГ в анамнезе. Взаимосвязь активности матриксных металлопротеиназ и АГ активно изучается. Так, по данным Закировой А.Н. с соавт., высокий уровень ММР не только коррелирует с анамнезом АГ, но концентрация АГ пропорциональна степени гипертрофии ЛЖ, которая развивается вследствие АГ. Кроме того, установлена взаимосвязь между активностью ММР и степенью ожирения [18]. Известно, что высокие уровни ММР-3 ассоциированы с неблагоприятным течением ОКС, поэтому дальнейшее изучение роли этого фермента при атеротромботических событиях особенно важно [19, 20].

Кроме того, было установлено, что наличие ожирения ассоциировано с более высокой концентрацией нитрата в плазме в сравнении с концентрацией у пациентов без данного ФР как при ОКС, так и в отдаленном периоде, что соответствует литературным данным [21]. Повышенные концентрации нитрата отмечаются у пациентов с ТФР, в частности, при наличии метаболического синдрома, АГ, анамнеза курения [21], нарушения толе-

рантности к глюкозе, что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции. В то же время в работе Kleinbongard P. с соавт. было продемонстрировано, что концентрация метаболитов азота снижается обратно пропорционально увеличению количества ТФР.

Заключение

В настоящее время активно изучается роль не только традиционных, но и «новых» факторов риска в рамках первичной профилактики, а также риск-стратификации при атеротромботических событиях. В настоящее время большинство биомаркеров воспаления (вчСРБ, ММР, интерлейкины и пр.) расцени-

ваются как независимые предикторы высокого риска сердечно-сосудистых событий. Однако их роль в патогенезе атеросклероза, взаимосвязь с ТФР и ценность в повышении эффективности риск-стратификации у пациентов, переносящих ОКС, требуют дальнейшего изучения.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Shalnova SA, Conradi AO, Karpov YuA, et al. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 Russian regions participating in the study, "Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia". *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal* 2012; 5 (97): 6-11. In Russian (Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский Кардиологический Журнал* 2012; 5 (97): 6-11).
2. Shalnova SA, Oganov RG, FG Steg, Ford J. Coronary heart disease. Modern reality according to the World CLARIFY registry. *Kardiologija* 2013; (8): 28-33. In Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд Й. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология* 2013; (8): 28-33).
3. Demographic Yearbook of Russia. Moscow: Rosstat; 2015. In Russian (Демографический ежегодник России. Москва: Росстат; 2015).
4. National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2: 1-64. In Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011; 10 (6) Приложение 2:1-64).
5. Skorops IS, Vezikova NN, Marusenko IM et al. The relationship of traditional risk factors with the severity of acute coronary syndrome and long-term prognosis. *Kardiosomatika* 2015; (4): 13-5. In Russian (Скопец И.С., Везикова Н.Н., Марусенко И.М. и др. Взаимосвязь традиционных факторов риска с тяжестью течения острого коронарного синдрома и отдаленным прогнозом. *Кардиосоматика* 2015; (4): 13-5).
6. Veljkov VV. Highly sensitive cardiac markers and classification of cardiovascular risk: the issue price and the price response. *Kliniko-laboratornyj Konsilium* 2012; 3 (43): 40-55. In Russian (Вельков В.В. Высокочувствительные кардиальные маркеры и реклассификация сердечно-сосудистого риска: цена вопроса и цена ответа. *Клинико-лабораторный Консилиум* 2012; 3 (43): 40-55).
7. Villablanca A.C., Warford C., Wheeler K. Inflammation and Cardiometabolic Risk in African American Women Is Reduced by a Pilot Community-Based Educational Intervention. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25(2):188-99.
8. Ponomar EG, Sirkin AL, Gusev DE, Andreev DA. Markers of inflammation and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome and stable form of coronary heart disease. *Kardiologija i Serdechno-sosudistaja Hirurgija* 2011; (6): 10-5. In Russian (Пономарь Е.Г., Сыркин А.Л., Гусев Д.Е., Андреев Д.А. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца. *Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия* 2011; (6):10-5).
9. Gaikovaya LB, Kucharczyk GA, Nesterova NN. Et al. Modern laboratory markers in determining prognosis in acute coronary syndrome and therapy monitoring. *Vestnik Aritmologii* 2009; 58: 52-9. In Russian (Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н. и др. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии. *Вестник Аритмологии* 2009; 58: 52-9).
10. Aldous S.J. Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 164(3): 282-94.
11. Chung S.C., Gedeberg R., Nicholas O. Myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and the UK. *Lancet* 2014; 383(9925): 1305-12.
12. Abdi-Ali A., Shaheen A., Southern D. et al. Relation Between Family History of Premature Coronary Artery Disease and the Risk of Death in Patients With Coronary Artery Disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(50):e2313.
13. Bundhun P.K., Wu Z.J., Chen M.H. Impact of Modifiable Cardiovascular Risk Factors on Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of 100 Studies. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(50):e2313.
14. Gámez J.M., Ripoll T., Barrios V. et al. The clinical profile of women with stable ischaemic heart disease in Spain. More effort is needed in secondary prevention. *SIRENA study. Rev Clin Esp* 2016; 216(1):1-7.
15. Odeberg J., Freitag M., Forssell H. et al. Influence of pre-existing inflammation on the outcome of acute coronary syndrome: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2016; 6(1):e009968.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction *Circulation* 2012; 126: 2020-35.
17. Gusev DE, Paltseva EM, Potievsky BG, et al. Adhesion molecule sVCAM-1 and sICAM-1 in different forms of coronary heart disease. *Kardiologija i Serdechno-sosudistaja Hirurgija* 2009; (2): 11-4. In Russian (Гусев Д.Е., Пальцева Е.М., Потиевский Б.Г., и др. Молекулы адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 при различных формах ишемической болезни сердца. *Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия* 2009; (2):11-4).
18. Zakirova A.N., Fatkullina E.Z., Zakirova N.E. The role of the matrix metalloproteinases in the development of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10(1):37-42. In Russian (Закирова А.Н., Фаткуллина Е.з., Закирова Н.Э. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10(1):37-42).
19. Pechorina TB, Gruzdeva OV, Kashtalov VV, Barbarash OL. The role of matrix metalloproteinases in the assessment of prognosis in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation during the hospital stay. *Kardiologija* 2013; 6: 18-24. In Russian (Печерина Т.Б., Груздева О.В., Кашталов В.В., Барбараш О.Л. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре. *Кардиология* 2013; 6: 18-24).
20. Lu HH, Sheng ZQ, Wang Y, Zhang L. Levels of soluble adhesion molecules in patients with various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Chinese Medical Journal* 2010; 123(21): 3123-6.
21. Cairni G., Hopps E., Montana M. et al. Nitric oxide metabolites (nitrite and nitrate) in several clinical condition. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014; 56(4):359-69.

Поступила: 21.03.2016

Принята в печать: 11.04.2016