

УДК 616.13.002.2-004.6

С. М. СТАДНІК, В. А. ЛАФАРЕНКО, В. А. ПИЛИПЮК

/Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, Львів, Україна/

Системне запалення як чинник морфогенезу уражень артерій

Резюме

У статті аналізуються сучасні уявлення про роль запалення на початкових етапах ураження артерій. Дослідження останніх років зумовили формування нового уявлення про атеросклероз як хронічний малоінтенсивний запальний процес у судинній стінці. Тобто вважають, що клітини крові та ендотелій виділяють прозапальні цитокіни, каскад різних біологічно активних молекул, що мають властивості активаторів та інгібіторів запалення. Фінальна стадія цього процесу – атеротромбоз, що є безпосередньою причиною таких судинних катастроф, як інфаркт міокарда та інсульт, також має перебіг з активною участю зазначених факторів. Найбільш вивчена на сьогодні роль С-реактивного білка, значення інших факторів і маркерів запалення ще невідоме. Якщо запалення є одним з ключових факторів атерогенезу і патогенезу ішемічної хвороби серця, то врахування цього фактора абсолютно необхідне як для корекції лікування, так і для перегляду прогнозу захворювання. Корируючий вплив на запалення – необхідний компонент патогенетично обґрунтованого лікування хворих з ішемічною хворобою серця.

Ключові слова: системне запалення, С-реактивний білок, цитокіни

Активна профілактика і лікування серцево-судинних захворювань за останні два десятиліття дозволили дещо зменшити захворюваність і смертність у розвинених країнах. Проте її рівень у деяких державах залишається досить високим. В Україні смертність від серцево-судинних захворювань – одна з найвищих в Європі. Розкриття початкових стимулів і механізмів ураження артерій може наблизити до розробки ефективних методів профілактики і лікування серцево-судинних захворювань та зниження смертності від найбільш небезпечних їх форм. Дослідження останніх років надали нові ідеї та конкретні факти, що дозволяють переглянути традиційні уявлення про механізми початкових змін в артеріях. Атеросклероз, що вважався впродовж десятиліть результатом лише порушення ліпідного обміну та відкладання ліпідів у судинній стінці, починає розглядатися як наслідок запалення в інтимі артерій з початковими ознаками пошкодження різними стимулами. Характерні також імунні реакції з виділенням клітинами ендотелію і периферичної крові цитокінів та біологічно активних молекул, що мають властивості активаторів і інгібіторів запалення [24].

Відомо, що близько 50 % всіх інфарктів і інсультів у США трапляються у людей з нормальним рівнем ліпідів крові. Значна частка із них не має жодних традиційних чинників ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), проте в крові у цієї групи хворих підвищений рівень маркерів запалення і прозапальних інтерлейкінів. Це вказує на необхідність пошуку нових підходів до стратифікації чинників ризику та методів лікування цієї численної групи хворих.

Спеціальні клініко-патоморфологічні дослідження дозволили відкрити нові факти щодо етіології ряду захворювань серцево-судинної системи (рисунок) [1–3].

Визнана роль порушення функції та структури ендотелію на початковому етапі ураження судин. До факторів, що викликають

ендотеліальну дисфункцію, відносять не тільки і не стільки підвищений рівень ліпопротеїдів низької густини та їх окислених форм, а й вплив ксенобіотиків, підвищений рівень вільних радикалів внаслідок куріння, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, підвищення рівня гомоцистеїну в крові. Передбачалася, а можливо й перебільшувалася роль деяких інфекцій, зокрема *Chlamidia pneumoniae*, та деяких вірусів у хронічних запальних процесах в судинній стінці і атеросклеротичній бляшці [14, 19, 20].

На експериментальних моделях атеросклерозу було отримано дані про наявність ознак запалення, що виникають, як вважають, одночасно з появою ліпідних відкладень у судинній стінці. Як

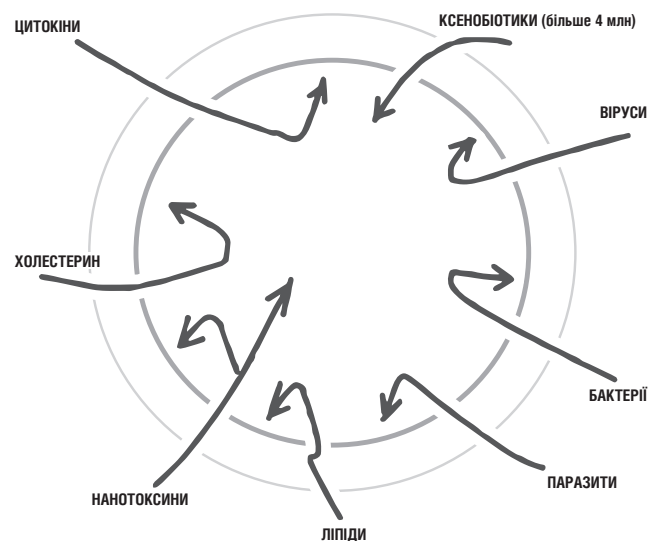


Рисунок. Гіпотетичні етіологічні стимули, що можуть пошкоджувати судинну стінку і запускати патологічний процес

відомо, непошкоджений ендотелій в силу притаманних йому антиадгезивних властивостей не дозволяє лейкоцитам осідати на його поверхні. Однак під впливом різних факторів, що призводять до ендотеліальної дисфункції, ендотелій втрачає стійкість, і групи ендотеліальних клітин починають виділяти молекули судинної адгезії (vascular adhesion molecule-1, VCAM-1), які «притягують» різні види лейкоцитів, особливо тромбоцитів, і зв'язуються з ними.

Характерно, що молекули VCAM-1 зв'язуються з найбільш типовими для ранньої атеросклерозу клітинними елементами – моноцитами і Т-лімфоцитами. Нещодавно виявлено, що фокус екскреції VCAM-1 знаходиться в тих зонах артерій, які найбільш схильні до розвитку атеросклерозу. Це найбільш типово для розгалуження артерій, де змінюється ламінарність та зростає турбулентність потоку крові. Подібні зміни кровотоку можуть призводити до зниження синтезу оксиду азоту. Він перешкоджає адгезії, має антизапальні властивості і пригнічує синтез VCAM-1 [11, 16]. Селектини активують взаємодії між клітинами крові, що осіли на судинній стінці, а інтегрини беруть участь у їх більш щільному прикріпленні до судинної стінки.

Збільшення напруження судинної стінки може викликати синтез інших молекул адгезії, зокрема молекул міжклітинної адгезії (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) і протеогліканів, які зв'язуються з частинками ліпопротеїдів, затримуючи їх в ендотелії і полегшуючи їх окиснення. Окрім втрати антиадгезивних властивостей, ендотеліальна дисфункція супроводжується підвищенням проникності ендотелію для ліпопротеїдів та інших компонентів плазми крові. Вважається, що це може бути зумовлене впливом простагландину, ангіотензину II, ендотеліну, а також ряду адгезивних молекул, що секретуються лейкоцитами, – D-селектину, інтегринів, тромбоцитарно-ендотеліальних молекул адгезії. Лейкоцити, що осіли на поверхні артерій, починають мігрувати в її інтиму. Нещодавно проведені дослідження дозволили з'ясувати чинники, що сприяють цьому процесу. Встановлено наявність сімейства біологічно активних молекул хемоаттрактантів, що викликають міграцію моноцитів в інтиму. Особлива роль належить моноцитарному білку – хемоаттрактанту-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1). Крім MCP-1, певна роль у міграції моноцитів належить інтерлейкіну-8, фактору росту тромбоцитів, колонієстимулювальному фактору макрофагів (M-CSF) [10, 20]. Є дані, що C-реактивний білок стимулює продукцію MCP-1.

Японські дослідники опублікували результати дослідження про те, що у тварин з експериментальною моделлю атеросклерозу терапія інгібітором MCP-1 зменшувала кількість макрофагів в атеросклеротичній бляшці, що свідчило про її стабілізацію. Такий самий ефект було отримано при призначенні тваринам статинів, на підставі чого автори зробили висновок про можливу схожість ефекту інактивації MCP-1 та терапії статинами, що може свідчити про ще один неліпідний ефект препаратів цієї групи [10].

«Влаштувавшись» в інтими артерій, клітини периферичної крові беруть активну участь у формуванні локальної запальної відповіді. Під дією M-CSF макрофаги утворюють особливі сквенджер-рецептори, що дозволяють їм захоплювати окислені ліпопротеїди і перетворюватися на «пінисті клітини» (foam cells). M-CSF не тільки перетворює моноцити на макрофаги, що поглинають ліпопротеїди, – «пінисті клітини», але також прогресивно збільшує їх кількість

в атеромі. C-реактивний білок також стимулює трансформацію макрофагів у пінисті клітини, стимулюючи захоплення окислених ліпопротеїдів. Т-лімфоцити отримують сигнали, що стимулюють їх до вироблення запальних цитокінів γ -інтерферону і лімфотоксину (фактор некрозу пухлини – TNF). Фактор некрозу пухлини, в свою чергу, може стимулювати цілий ряд клітин – макрофаги, клітини ендотелію, клітини гладеньких м'язів артерій. В ході запального процесу активовані лейкоцити і клітини судинної стінки виділяють численні медіатори, включаючи різні ростові пептидні фактори, які призводять до росту і проліферації гладеньком'язового шару судини. У поєднанні зі зростанням числа «пінистих клітин» це призводить до прогресивного збільшення атеросклерозу. Запальний процес не тільки ініціює та стимулює розвиток атеросклерозу, але значною мірою зумовлює розвиток найбільш небезпечних ускладнень на стадії атеротромбозу.

Більшість випадків гострого інфаркту міокарда виникає, як вважають, внаслідок руйнування атеросклеротичної бляшки. Активовані макрофаги продукують активні протеолітичні ферменти – матричні металопротеїнази, які, впливаючи на колаген, призводять до стоншення фіброзної капсули атеросклеротичної бляшки та її розриву. Прозапальні цитокіни, зокрема γ -інтерферон, що виділяється Т-лімфоцитами, пригнічують синтез колагену всередині бляшки клітинами гладеньком'язового шару, обмежуючи можливість зміцнення капсули атеросклеротичної бляшки і підтримання її цілісності. Взаємодія між Т-лімфоцитами і макрофагами (cross-talk) в атеросклерозі посилює виділення тканинного фактора, основного прокоагулянта і тригера тромбозу, виявленого в атеросклеротичній бляшці. Цілий ряд медіаторів запалення посилює експресію тканинного фактора макрофагами бляшки, демонструючи можливий зв'язок між запаленням і тромбозом [12]. Таким чином, при розриві покриття бляшки тканинний фактор, стимульований медіаторами запалення, запускає лавиноподібний процес тромбозу на поверхні атеросклеротичної бляшки, що призводить до фатальних наслідків у вигляді інфаркту міокарда або інсульту [12, 13].

Роль окремих маркерів запалення

C-реактивний білок

Одним із найбільш вивчених маркерів запалення є C-реактивний білок (СРБ). Він належить до сімейства гострофазових білків, синтезованих у печінці при дії інтерлейкіну-6. Свою назву отримав завдяки здатності зв'язуватися з C-полісахаридом бактеріальної стінки пневмококів. СРБ є активатором комплементу, зв'язується з фосфоліпідним комплексом пошкоджених клітин, стимулюючи прискорене захоплення цих клітин макрофагами. Нова ера у використанні цього відомого маркера запалення почалася після впровадження у клінічну практику високочутливого кількісного методу визначення СРБ, здатного визначати його мінімальні концентрації (починаючи з рівня в 0,3 мг/л).

Дослідження останніх років показали, що СРБ чинить поліморфну дію, яка індукує специфічні клітинні реакції та синтез клітинами активних молекул. Останні відіграють важливу роль у формуванні імунної відповіді на пошкодження судинної стінки. СРБ вважають не тільки маркером, але й активним чинником атеросклерозу. Його знаходять у стінці коронарної артерії в ділянці атеросклеротичної бляшки.

але він відсутній у стінці нормальної артерії. СРБ здатний індукувати екскрецію адгезивних молекул та хемокинів клітинами ендотелію, зокрема ICAM-1 і молекул міжклітинної адгезії, сприяє продукції моноцитами тканинного фактора. Крім того, СРБ посилює захоплення ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) макрофагами і стимулює продукцію MCP-1, білка хемоаттрактанта моноцитів, – одного з ключових факторів, що стимулюють міграцію моноцитів у судинну стінку [17, 18, 22, 23].

В експериментальному дослідженні у мишей зі спадковим дефіцитом А-ліпопротеїну, що піддавалися швидкому розвитку атеросклерозу, трансгенна експресія СРБ призводила до значного збільшення розмірів атеросклеротичного ураження судин. Даний факт вважається доказом активної участі СРБ у патогенезі атеросклерозу. Цікаво, що проатерогенний ефект СРБ був чітко виражений на стадії сформованої атеросклерозу і був незначний на стадії «fatty streak», що дало підставу дослідникам припустити, що СРБ відіграє роль у прогресуванні атеросклерозу, а не в ініціації її початкової стадії [18]. У здорових осіб без ознак системного запалення рівень СРБ зазвичай не перевищує 1 мг/л. Рівень СРБ від 1 до 3 мг/л вважається підвищеним. Він асоціюється із середнім ризиком розвитку судинних катастроф. Концентрація від 3 до 10 мг/л вважається зоною підвищеного ризику даних захворювань. Такі рівні СРБ мають діагностичне значення для оцінки запалення в судинній стінці за умови виключення інших вогнищ запалення, оскільки СРБ є специфічним маркером і фактором запальної реакції. При системних запальних захворюваннях, аутоімунних процесах, онкологічній патології відзначається рівень СРБ в десятки разів вище наведених значень. Це необхідно враховувати для адекватного трактування отриманих даних – тільки ретельний аналіз та виключення інших можливих джерел запалення надає можливість пов'язувати динаміку рівня СРБ з процесами, що відбуваються в судинному руслі.

Частота ознак запалення серед хворих на ІХС, якщо судити за рівнем СРБ, значно коливається. Рівень СРБ більше 3 мг/л виявляється менш ніж у 10 % здорових осіб, приблизно у 20 % хворих зі стабільним перебігом ІХС, але більше ніж у 65 % хворих із нестабільною стенокардією. Максимальна частота підвищеного рівня СРБ відзначена у хворих з нестабільною стенокардією і гострим інфарктом міокарда, що розвинувся на цьому фоні, – понад 90 % випадків; проте при інфаркті міокарда, що виник раптово, без попередньої нестабільної стенокардії (мова йде про проби крові, взяті до появи маркерів некрозу), – тільки у 50 % випадків. Ці дані дають підставу вважати найбільш значущою роль СРБ як маркера несприятливого прогнозу та високого ризику саме у хворих із нестабільною стенокардією та гострим інфарктом міокарда [12].

Інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6

Інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) є взаємопов'язаними прозапальними цитокинами.

Основним джерелом продукції ІЛ-1 є фагоцитуючі мононуклеари різної тканинної локалізації: макрофаги і моноцити периферичної крові і перитонеального ексудату, купферівські клітини печінки, клітини Лангерганса в епідермісі, клітини мікроглії нервової тканини. Активними продуцентами ІЛ-1 є також ендотеліоцити. Крім того, здатністю секретувати даний цитокін володіють Т-і В-лімфоцити, фібробласти, NK-клітини, кератиноцити, нейтрофіли [9].

ІЛ-6 продукується активованими моноцитами або макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробластами, активованими Т-клітинами, а також рядом клітин, які не є імуніцитами. Деякі ефекти, що викликаються ІЛ-6, аналогічні таким при дії ІЛ-1 і ФНП-а. Однак основна дія ІЛ-6 пов'язана з його участю як кофактора при диференціюванні В-лімфоцитів, їх дозріванні і перетворенні на плазматичні клітини, що секретують імуноглобуліни [15].

Роль ІЛ-1 у запальному процесі добре відома. Він служить основним стимулятором утворення ІЛ-6, збільшує експресію генів факторів тромбозу та інгібіторів фібринолізу. Крім того, ІЛ-1 бере участь у процесах міграції клітинних елементів через ендотелій; збільшує синтез молекул ендотеліальної адгезії та ІЛ-8; стимулює синтез оксиду азоту, простагландинів, фактора активації тромбоцитів. ІЛ-1 діє синергічно з ІЛ-6 та ФНП-а, викликає, поряд з іншими ефектами, інсулінорезистентність, утворення клітинами ендотелію ІЛ-8 і Т-клітинами ІЛ-2; синтез у печінці гострофазових запальних білків, СРБ і сироваткового амілоїду А. ІЛ-1 має природний ендегенний антагоніст – протеїн, що має здатність блокувати рецептори до ІЛ-1 (ІЛ-1РА).

Встановлено, що у хворих з ІХС підвищення утворення прозапальних інтерлейкінів не супроводжується адекватним збільшенням їх антагоністів (зокрема ІЛ-1РА) і таких антизапальних інтерлейкінів, як ІЛ-10. Таку ситуацію деякі автори вважають дуже важливою для реалізації проатерогенних ефектів цитокінів [13, 24]. В клінічних дослідженнях показано збільшення рівня ІЛ-1 у хворих із гострим інфарктом міокарда через 2 години після появи симптомів і за 6–8 годин до підвищення рівня ІЛ-6. Підвищені рівні ІЛ-1 та ІЛ-6 виявлено також у хворих з нестабільною стенокардією, порівняно зі здоровими особами [8, 15, 23, 24].

Досліджено, що у хворих з нестабільною стенокардією більш високий рівень ІЛ-6 та ІЛ-1 при надходженні в стаціонар і відсутність вираженої тенденції до зниження або підвищення його концентрації протягом перших двох діб корелюють з ускладненим перебігом і несприятливим результатом [9].

Фактор некрозу пухлини (ФНП)

Термін «фактор некрозу пухлини» був запропонований у 1975 році, названий так за своїм основним біологічним ефектом – здатністю чинити цитотоксичну дію на пухлинну клітину в умовах *in vivo*. ФНП належить до цитокінів, існує в двох формах – альфа і бета, здатний викликати *in vivo* геморагічний некроз деяких пухлинних клітин, не пошкоджуючи нормальні клітини. ФНП-а утворюють макрофаги, еозинофіли і природні кілери (14% лімфоцитів). У сироватці крові здорових людей ФНП-а практично не визначається. Його рівень зростає при інфікуванні, надходженні в організм бактеріальних ендотоксинів [4].

При ревматоїдному артриті ФНП-а накопичується в суглобовій рідині; при багатьох запальних процесах він визначається і в сечі. ФНП-а близький до ІЛ-1 і ІЛ-6, але важливою його особливістю є вплив на пухлинні клітини за рахунок апоптозу, генерації активних форм кисню і оксиду азоту. ФНП-а може ліквідувати не тільки клітини пухлини, але й клітини, уражені вірусом. Він бере участь у розвитку імунної відповіді, зумовлюючи проліферацію В- і Т-лімфоцитів, і перешкоджає виникненню імунологічної толерантності. ФНП-а також гальмує еритро-, мієло- і лімфопоез, але має радіозахисний ефект [5].

Біологічні ефекти ФНП залежать від його концентрації. В низьких концентраціях він діє в місці свого «народження» як паракринний регулятор імунзапальної реакції проти травми або інфекції. Він – основний стимулятор для нейтрофілів та ендотеліальних клітин для їх адгезії та подальшої міграції лейкоцитів, проліферації фібробластів та ендотелію при загоєнні рани. В середніх концентраціях ФНП-а, надходячи в кров, діє як гормон, надаючи пірогенний ефект, стимулюючи утворення фагоцитів, збільшує згортання крові, знижує апетит, будучи важливим фактором розвитку хахексії при таких хронічних захворюваннях, як туберкульоз і рак.

ФНП-а відіграє важливу роль у патогенезі і виборі терапії при різних патологіях: септичному шоку, аутоімунних захворюваннях (ревматоїдний артрит), ендометріозі, ішемічних ураженнях мозку, розсіяному склерозі, слабоумстві у хворих на СНІД, гострому панкреатиті, нейропатіях, алкогольному ураженні печінки, відторгненні трансплантата. ФНП вважається одним із важливих маркерів ушкодження паренхіми печінки і поряд з іншими цитокінами має діагностичне та прогностичне значення при лікуванні гепатиту С [4, 5].

Підвищений рівень ФНП-а в крові корелює з тяжкістю проявів хронічної серцевої недостатності. Загострення бронхіальної астми також пов'язано зі збільшенням вироблення ФНП-а. Величина і динаміка змін ФНП-а у сукупності з ІЛ-1b та ІЛ-6 відображає тяжкість перебігу опікової хвороби і характер загоєння опіків.

Практикуючий лікар має справу з хворими на атеросклероз вже на етапі його виражених клінічних проявів, пов'язаних з наявністю стенозуючої бляшки. У більшості випадків саме стеноз є основною мішенню терапевтичних і мікрохірургічних впливів, які сприяють відновленню прохідності судини, проте практично не впливають на розвиток атеросклеротичного процесу. Це означає, що для успішного попередження розвитку або прогресування атеросклерозу необхідно впливати на його патогенетичні механізми, серед яких одне з провідних місць займає запалення [6].

Насамперед, необхідно розрізняти локальне запалення, що має перебіг безпосередньо у тканинах, і системне, яке проявляється певними порушеннями біохімічного та клітинного складу крові. Системне запалення не є запаленням у повному сенсі слова; воно відображає прозапальні зміни, які виявляються накопиченням у крові хемокинів і цитокинів – медіаторів запалення, розчинених форм їх рецепторів, молекул адгезії, активацією клітинних елементів – моноцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів. Водночас саме локальне запалення, його локалізація і визначає специфіку відповіді. Патогенетична та морфологічна картина запалення практично єдина і не залежить від його локалізації, за винятком невеликих варіацій залучення клітинних елементів у процес [7].

В даний час питання про роль системного запалення у прогресуванні атеросклеротичного ураження і дестабілізації процесу перебуває в центрі уваги дослідників. Згідно з результатами клінічних спостережень системний запальний процес істотно прискорює розвиток атеросклерозу, що особливо характерно для хронічних повільних інфекцій, викликаних грамнегативними патогенами типу легеневої хламідії, *Helicobacter pylori*, вірусу герпесу. Відзначено, що факторами, які суттєво впливають на динаміку ураження при атеросклерозі, є парадонтоз, часті ангіни і поява в крові ендотоксину, що раніше розглядалося як ознака

сепсису, а зараз констатується при помірно вираженому загостренні хронічних інфекційних процесів. Показано також, що ризик розвитку гострого інфаркту міокарда у осіб з ІХС значно зростає в період епідемії грипу, після проведення оперативних втручань, а у осіб з пересадкою серця відзначається різке прискорення атеросклеротичного ураження коронарної судинної системи.

Питання про те, яким чином системне запалення бере участь у розвитку гострого коронарного синдрому, залишається поки в сфері гіпотез. Швидше за все, цей ефект пов'язаний переважно з активацією локального запалення в атеросклеротичній бляшці, але може бути пов'язаний з прямою дією компонентів запалення, насамперед – з фіксацією імунних комплексів на ендотелії, що покриває бляшку, з активацією системи комплементу, появою комплексу мембранної атаки і руйнуванням ендотеліоцитів.

Таким чином, запалення є одним із провідних факторів атерогенезу і патогенезу ІХС, і врахування цього фактора абсолютно необхідне для оцінки як самого атеросклеротичного процесу, так і його прогнозу. Коригуючий вплив на запалення – необхідний компонент патогенетично обґрунтованого лікування хворих на ішемічну хворобу серця.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Зербіно Д. Д. Коронарна хвороба серця та інфаркт міокарда у хворих молодого віку: роль ксенобіотиків (факти, гіпотези, коментарі) / Д. Д. Зербіно, Т. М. Соломенчук, В. А. Скибчик // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 1. – С. 14–20.
2. Гострий інфаркт міокарда: ураження серцево-судинної системи під впливом ксенобіотиків / Д. Д. Зербіно, Ю. Г. Кияк, Я. З. Жуковський, Т. М. Соломенчук // IX Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств, 19–22 серпня 2002 р. – Луганськ–Київ–Чикаго, 2002. – С. 494–495.
3. Зербіно Д. Д. Патоморфологічні варіанти змін інтими аорти та артерій: термінологія і суть / Д. Д. Зербіно // Лікарська справа. – 1993. – № 9. – С. 3–6.
4. Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли-а новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е. Л. Насонов // РМЖ. – 2000. – Т. 8, № 17.
5. Суслова Т. Е. Провоспалительные цитокины и эндотелиальная дисфункция у больных с коронарным атеросклерозом и у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью / Т. Е. Суслова // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 159.
6. Талаева Т. В. Инсулинорезистентность и метаболический синдром: взаимосвязь и роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца / Т. В. Талаева, В. А. Шумаков, В. В. Братусь // Журнал АМН Украины. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 646–670.
7. Талаева Т. В. Атерогенная модификация липопротеинов крови и гиперхолестеринемия как следствия острого воспалительного процесса / Т. В. Талаева, О. В. Корниенко, А. В. Братусь // Журнал АМН Украины. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 463–471.
8. Albert M. A. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE) study / M. A. Albert, E. Danielson, N. Rifai // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 64–70.
9. 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.
10. Gu L. Absence of monocyte chemoattractant molecule-1 reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein-deficient mice / L. Gu, Y. Okada, S. Clinton // Moll. Cell. – 1998. – Vol. 2. – P. 275–281.
11. Lee R. T. Mechanical strain induces specific changes in the synthesis of proteoglycans by vascular cells / R. T. Lee, C. Yamamoto, Y. Feng // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 13847–13851.
12. Libby P. Current concepts of acute coronary syndromes / P. Libby // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 365–372.
13. Libby P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, A. Maseri // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1135–1143.

14. Libby P. Inflammation and thrombosis: the clot thickens / P. Libby, D. I. Simon // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1718–1720.
15. 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.
16. Nagel T. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells / T. Nagel, N. Resnick, W. J. Atkinson // *J. Clinical Invest.* – 1994. – Vol. 94. – P. 885–891.
17. Pasceri V. Modulation of c-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs / V. Pasceri, J. Chang, J.T. Willerson // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2531–2534.
18. Paul A. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in Apolipoprotein-deficient mice / A. Paul, K. Ko, L. Li // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 647–655.
19. Ridker P. M. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P. M. Ridker, C. H. Hennekens, J. E. Buring // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 836–843.
20. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.
21. Schesinger M. J. Heat shock proteins / M. J. Schesinger // *J. Biol., Chem.* – 1990. – Vol. 265 (21). – P. 12111–12114.
22. Venugopal S. K. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells / S. K. Venugopal, S. Devaraj, I. Yuhanna // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1439–1441.
23. Verma S. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma, S. H. Li, M. V. Badiwala // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1890–1896.
24. 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.

Summary

Systemic inflammation as a factor in the morphogenesis of arterial lesions

S.M. Stadnik, V.A. Lafarenko, V.A. Pilipjuk

Military Medical Clinical Center of the Western region, Lviv

The article analyzes modern ideas about the role of inflammation at the initial stage of arterial involvement. Research in the recent years has led to the formation of the new understanding of atherosclerosis – as a chronic low-intensity inflammatory process in the vessel wall. It means that blood cells and endothelium release proinflammatory cytokines, the cascade of various biologically active molecules, that act as activators and inhibitors of inflammation. The final stage of this process – atherothrombosis, which is the direct cause of such vascular accidents as myocardial infarction and stroke, also occurs with the active participation of these factors. The most studied today is the role of C-reactive protein, the role of the other factors and inflammation markers is still unknown. If inflammation is one of key factors of atherogenesis and pathogenesis of coronary heart disease, the consideration of this factor is essential both for treatment correction and for reconsideration of the disease prognosis. The correction effect on inflammation is a necessary component of pathogenetically substantiated treatment of patients with coronary heart disease.

Key words: systemic inflammation, C-reactive protein, cytokines.