

Инструментальные и лабораторные методы в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек

Д. Н. Нозадзе, О. С. Бурмистенко, А. Е. Семенова, И. В. Сергиенко, Т. В. Балахонова, Т. Н. Власик
ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Абстракт

В обзоре рассматривается возможность использования инструментальных и лабораторных методов исследования для определения наличия нестабильных атеросклеротических бляшек. Рассмотрены такие инструментальные методы как радионуклидная диагностика, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Из биохимических маркеров рассмотрены С-реактивный белок, цитокины, окисленные ЛНП, глутатионпероксидаза, миелопероксидаза, матриксные металлопротеиназы, плацентарный фактор роста, ассоциированный с беременностью протеин плазмы А, растворимый лиганд CD40, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2.

Ключевые слова: нестабильная атеросклеротическая бляшка, дуплексное сканирование сонных артерий, липопротеин ассоциированная фосфолипаза А2.

Instrumental and laboratory methods to identify unstable atherosclerotic plaques

D.N. Nozadze, O.S. Bourmistenko, A. E. Semenova, I. V. Sergienko, T. V. Balakhonova, T. N. Vlasic
Russian Cardiology Research Complex, Moscow

Abstract

This report examines the capability of different instrumental and laboratory methods in determination of unstable atherosclerotic plaques. Among discussed instrumental methods are nuclear imaging, magnetic resonance imaging, computed tomography, intravascular ultrasound, optical coherence tomography and duplex ultrasound. Among described biochemical markers are C-reactive protein, cytokines, oxidized LDL, chemokines, glutathion peroxidase, myeloperoxidase, matrix metalloproteinases, placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein A, soluble CD40 ligand and lipoprotein-associated phospholipase A2.

Key words: unstable atherosclerotic plaque, duplex ultrasound of the carotid arteries, lipoprotein associated phospholipase A2.

В настоящее время является доказанным, что вероятность возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий главным образом обусловлена наличием нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ). Очень часто такие АСБ являются бессимптомными до того момента, когда они становятся причиной инфаркта миокарда (ИМ) либо инсульта, так как не вызывают гемодинамически значимого сужения просвета сосуда [1, 2]. Выявление потенциально опасных нестабильных АСБ является непростой задачей. И на сегодняшний день метод, позволяющий дать 100%-ную информацию об их наличии, отсутствует. Ведутся работы по возможности использования различных инструментальных и лабораторных методов и их комбинаций для оценки стабильности АСБ. Мы рассмотрим основные из них.

Возможности инструментальных методов в выявлении нестабильных АСБ.

В основе диагностики нестабильной АСБ при помощи инструментальных методов исследования лежат попытки визуализации характерных особенностей таких АСБ. Нестабильные АСБ характеризуются увеличением воспалительного инфильтрата, в основном образуемого моноцитами/макрофагами, некоторыми Т-клетками и нейтрофилами. После поглощения модифицированных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) макрофаги превращаются в пенные клетки и высвобождают воспалительные цитокины и протеазы, которые истончают фиброзную капсулу [3]. Нагруженные липидами пенные клетки в конце концов гибнут, что приводит к росту некротического ядра.

Признанный «золотой стандарт» диагностики

ишемической болезни сердца и оценки состояния коронарного русла – коронароангиография (КАГ) – не позволяет охарактеризовать консистенцию АСБ, что значительно снижает прогностическую ценность исследования. Новые подходы к визуализации АСБ при помощи инструментальных методов, способные оценить риск ее дестабилизации и разрыва и вероятность развития острого коронарного синдрома (ОКС), активно изучаются [4].

Радионуклидная диагностика.

Главным преимуществом радионуклидной визуализации является возможность оценить не только структуру, но и функцию органов или тканей с использованием низких доз радиофармацевтических препаратов (РФП). Наиболее информативным методом является позитронная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ), совмещенная с рентгеновским компьютерным томографом (КТ) – ПЭТ-КТ [5]. Появление ПЭТ-КТ и возможности детального изучения структуры сосудистой стенки привело к росту заинтересованности в разработке РФП для применения в ангиологии. Среди наиболее перспективных РФП можно назвать отражающую метаболическую активность клеток ^{18}F -фтордезоксиглюкозу, специфичные к молекулам сосудистой клеточной адгезии-1 препараты ^{18}F -4V [6] и ^{64}Cu -TNP [7], специфичный для апоптоза аннексин-V, меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [8], отражающие протеазную активность, меченые РФП низкомолекулярные ингибиторы матриксных металлопротеиназ [9], а также РФП, специфичные для интегринов эндотелиальных клеток [10].

Таким образом, препараты для радионуклидной визуализации перспективны для неинвазивного определения воспаленных, склонных к разрыву АСБ. Их ограниченная способность обеспечивать анатомические подробности была преодолена за счет слияния КТ и ПЭТ.

Магнитно-резонансная томография.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является безопасной неинвазивной методикой, не использующей рентгеновское излучение. Эти характеристики ставят МРТ в выгодное положение для мониторинга прогрессирования заболевания или эффекта терапии. Однако надежность МРТ в установлении гемодинамически значимого поражения коронарного русла может быть предположена только на основании одного многоцентрового исследования [11]. Ограничение метода – относительно низкая специфичность. Перспективными направлениями являются использование МРТ с высокой напряженностью магнитного поля [12] и с применением контрастных препаратов [13].

Мультиспиральная компьютерная томография.

Появление мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) дало новые возможности в не-

инвазивной диагностике поражения коронарного русла. Результаты недавно завершившегося международного многоцентрового исследования позволяют предположить, что МСКТ с контрастированием целесообразно использовать у пациентов имеющих коронарный кальциевый индекс 600 и менее при наличии клинических симптомов заболевания [14]. Вследствие сходной плотности липидов и фиброзной ткани [14] большинство современных методов КТ, к сожалению, не могут идентифицировать нестабильные АСБ. Улучшить визуализацию АСБ в экспериментальной работе позволило использование специфичных для макрофагов АСБ йодированных контрастных веществ [15].

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) позволяет получить двухмерное поперечное изображение всей артериальной стенки. ВСУЗИ обладает высокой точностью при определении просвета артерии, наличия АСБ и ее морфологических характеристик. ВСУЗИ способно выявить зоны, которые соответствуют АСБ, богатым липидами, и, следовательно, дает возможность идентифицировать нестабильные АСБ в коронарных артериях путем определения объема некротического ядра [16].

Оптическая когерентная томография.

По сравнению с ВСУЗИ, оптическая когерентная томография (ОКТ) облегчает идентификацию гиперплазии интимы, внутренней и наружной эластической пластинок, а также эхопозитивных зон. ОКТ позволяет визуализировать и измерять компоненты нестабильных АСБ, такие как тонкая фиброзная капсула (толщиной менее 0,65 мм) и большое скопление липидов [17].

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА) с успехом применяют для выявления факторов риска и механизмов инсульта, определения показаний к терапевтическим и хирургическим вмешательствам, мониторинга выраженности прогрессирования атеросклероза и течения заболевания. К преимуществам ультразвукового исследования относятся: отсутствие лучевой нагрузки, возможность осмотра в динамике и высокая информативность. Использование портативных приборов с наличием доплеровского режима позволяет проводить исследование непосредственно у постели больного. ДС БЦА позволяет быстро установить наличие окклюзии сосуда и оценить ее гемодинамическую значимость для мозгового кровообращения [18]. Количественный анализ АСБ включает ее протяженность и степень сужения просвета сосуда (процент стеноза). Описание качественных характеристик АСБ отражает ее структуру (гомогенная,

гетерогенная); ультразвуковую плотность (мягкая, средней плотности, плотная, кальцинированная); состояние поверхности (гладкая, шероховатая, изъязвленная); наличие осложнений (кровоизлияние, наличие пристеночного тромба). Разработаны системы оценки, позволяющие выявлять нестабильные АСБ, ориентируясь на экзогенность и плавность контуров атеромы. Наиболее опасными представляются гетерогенные бляшки с тонкой покрывкой, низкой экзогенностью и рваными контурами, что может указывать на изъязвление АСБ [19]. Своевременная диагностика при помощи дуплексного сканирования позволяет вовремя назначить лечение и существенно снизить риск развития ишемического инсульта [20].

Таким образом, перспективными в визуализации морфологии АСБ представляются КТ и МРТ. Немаловажным фактором является их неинвазивный характер. Преимущество МРТ — в высоком качестве изображения за счет хорошего контрастирования мягких тканей и более высокого разрешения. Преимущество КТ — в скорости сканирования. Инвазивные методики ВГ-ВСУЗИ и ОКТ/ОЧДВ дают высокое пространственное разрешение и очень информативны. Наиболее перспективным представляется сочетание морфологической визуализации при помощи гибридных технологий, таких как ПЭТ-КТ или ПЭТ-МРТ. Визуализация, основанная на процессах воспаления с возможностью использования в качестве мишеней макрофагов, молекул адгезии, протеаз и компонентов матрикса, является наиболее перспективной для выявления нестабильных АСБ.

Возможности лабораторных методов в выявлении нестабильных АСБ.

Принимая во внимание воспаление как центральный патогенетический аспект нестабильности АСБ, были идентифицированы циркулирующие воспалительные биомаркеры. Они дают ценную диагностическую и прогностическую информацию [21].

С-реактивный белок.

Патогенетическая роль С-реактивного белка (СРБ) в нестабильности АСБ подтверждена в ряде работ [22]. Показано, что более высокие концентрации СРБ имеют выраженную корреляцию с повышенным числом фиброатером с тонкой капсулой. Изначально СРБ рассматривался как «маркер» атеросклеротического процесса. Однако позднее были полученные данные, позволяющие предположить, что СРБ может иметь прямое провоспалительное действие и способствовать инициации и прогрессированию атеросклеротических повреждений. Среди возможных эффектов СРБ: активация и хемоаттракция циркулирующих моноцитов, потенцирование эндотелиальной дисфункции, индукция протромботического состоя-

ния, повышение выброса цитокинов, активация системы комплемента, участие в ремоделировании внеклеточного матрикса, а также воздействие на липиды [23]. Однако результаты экспериментальных работ в отношении проатерогенного действия СРБ противоречивы [23], что может говорить о преувеличении прямого влияния СРБ на сосудистую систему. в настоящее время убедительно показано, что СРБ является предиктором риска развития сердечно-сосудистых событий как у практически здоровых лиц, так и у пациентов со стабильной стенокардией, ОКС, перенесенным ИМ, метаболическим синдромом [24].

Интерлейкин 6.

ИЛ-6 способен стимулировать секрецию макрофагами моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), а также участвует в пролиферации ГМК [25]. Кроме того, эндотелиальные клетки, стимулируемые ИЛ-6, экспрессируют молекулу внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) [25]. Большое количество ИЛ-6 было обнаружено в АСБ человека, особенно в плечевой области стабильных и нестабильных АСБ [26]. Прогностическое значение плазменных концентраций ИЛ-6 было изучено в различных клинических и эпидемиологических исследованиях. У пациентов с нестабильной стенокардией повышенные уровни ИЛ-6 через 48 часов после поступления ассоциировались с повышенной госпитальной заболеваемостью и смертностью [27]. В исследовании FRISC-II (Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease) показано, что пациенты с ОКС без подъема сегмента ST и высоким уровнем ИЛ-6 могут получить наибольшую пользу от стратегии раннего инвазивного лечения [28]. Кроме того, несколько проспективных исследований последовательно показали, что исходные уровни ИЛ-6 являются мощным предиктором конечных точек будущих сердечно-сосудистых событий у практически здоровых субъектов в общей популяции, не обнаруживающих симптомы заболевания [29, 30]. Однако пока все же нет убедительных данных, которые позволили бы включить ИЛ-6 в систему стратификации риска.

Интерлейкин 18.

Данные о возможности использования интерлейкина 18 (ИЛ-18) в качестве биомаркера у пациентов с ИБС противоречивы. Результаты крупного проспективного исследования, проведенного с участием 1229 пациентов с ИБС показали, что исходно повышенный уровень ИЛ-18 явился независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти за 3,9 лет наблюдения, однако при оценке через 5,9 лет концентрация ИЛ-18 уже не была прогностически значима [31]. Повышенный уровень ИЛ-18 не показал убедительной прогностической значимости в возникновении сердечно-сосудистых событий у практически здоровых лиц по данным двух клинических исследований PRIME

(Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction) и MONICA/KORA Augsburg (MONICA/KORA Augsburg case-cohort study) [32, 33]. В настоящее время ИЛ-18 может лишь рассматриваться как дополнительный предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов категории высокого и очень высокого риска.

Миелопероксидаза.

Возможность использования миелопероксидазы (МПО) как прогностического маркера сердечно-сосудистых событий показана у больных с ОКС. в исследовании CAPTURE (с7Е3 Fab Anti-Platelet Therapy in Unstable Refractory Angina), в котором участвовало 1090 больных с ОКС, высокий уровень МПО говорил о повышенном риске нежелательных сердечно-сосудистых событий, более выраженном у пациентов без некроза миокарда [34]. Среди пациентов с болью в грудной клетке однократное измерение МПО при поступлении независимо прогнозировало наличие острого ИМ [35]. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для определения ценности МПО как маркера.

Матричные металлопротеиназы.

ММР в высокой степени экспрессируются в зонах АСБ, богатых макрофагами, особенно в плечевой зоне капсулы [36], что может способствовать ослаблению фиброзной капсулы и последующей дестабилизации атеросклеротического дефекта. Несколько перекрестных исследований продемонстрировали значительно повышенные концентрации ММР у пациентов с ОКС по сравнению со здоровыми добровольцами [37]. Тем не менее, на данный момент только одно проспективное исследование, проведенное с участием 1227 пациентов с ИБС, показало, что исходно повышенные концентрации ММР-9 ассоциируются с риском сердечно-сосудистой смерти [38]. Таким образом, ММР несомненно играют важную роль в дестабилизации АСБ, однако требуются дальнейшие исследования, чтобы доказать или опровергнуть их клиническую пригодность для оценки риска.

Плацентарный фактор роста.

Возможность использования плацентарного фактора роста (PIGF) в качестве маркера нестабильной АСБ изучалась в исследовании CAPTURE [39]. У больных, доставленных в отделение неотложной терапии с болью в грудной клетке, повышенный уровень PIGF также говорил о риске развития сердечно-сосудистых событий. При отсутствии повышения уровней 3-х маркеров (тропонин Т, sCD40L и PIGF) риск был низкий. Кроме того, когда период последующего наблюдения в исследовании CAPTURE был расширен с 1 до 48 месяцев, повышенные концентрации PIGF остались мощным и независимым предиктором развития смертельного исхода и суммарной конечной точки (смерть либо ИМ) [40]. Тем не менее, на данный момент времени

база данных все еще слишком ограничена, чтобы давать рекомендации относительно его клинической применимости как маркера риска.

Растворимый лиганд CD40.

Показано, что sCD40L ассоциирован с наличием липидного ядра в АСБ по данным МРТ высокого разрешения у пациентов с каротидной атеромой, определяя, таким образом, поражения высокого риска [41]. Повышение концентрации sCD40L наблюдали у пациентов с ОКС в исследовании CAPTURE, что было связано с повышенным риском смерти и нефатального ИМ [42]. Тем не менее, требуются дальнейшие исследования для определения целесообразности определения данного маркера в клинической практике.

Лipoprotein ассоциированная фосфолипаза А2.

Перспективным маркером нестабильных АСБ может стать липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2) [43]. Этот фермент относится к семейству фосфолипазы А2 и продуцируется моноцитами, тучными клетками, клетками Купфера и Т-лимфоцитами. В плазме 80 % Лп-ФЛА2 связано с ЛНП, остальные 20 % связаны с липопротеидами высокой плотности (ЛВП) и липопротеидами очень низкой плотности (ЛОНП) [43]. Лп-ФЛА2 играет важную роль в гидролизе окЛНП, что ведет к образованию лизофосфатидилхолина, который является медиатором воспаления и проатерогенным фактором [44]. Лизофосфатидилхолин – сильный хемоаттрактант для макрофагов и Т-лимфоцитов, он индуцирует миграцию ГМК, нарушает функцию эндотелия и стимулирует экспрессию молекул адгезии и цитокинов [44].

Связь Лп-ФЛА2 и атеросклероза изучалась в экспериментальных работах. Так Hakkinen T. с соавторами продемонстрировали, что у кроликов с атеросклеротическим поражением концентрация Лп-ФЛА2 плазмы увеличена [45]. Исследования на мышях показали, что увеличение концентрации Лп-ФЛА2 и apoB100 в плазме крови ведет к усилению процессов атерогенеза [46]. В этой же работе показано, что уровень Лп-ФЛА2 возрастает при моделировании воспалительного процесса у мышей [47].

Опубликовано много работ, касающихся оценки концентрации Лп-ФЛА2 у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Проведена оценка связи уровня Лп-ФЛА2 со смертностью у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), оценка роли уровня Лп-ФЛА2 в стратификации риска. При обследовании 646 пациентов с СН, 51 % которых составляли женщины (средний возраст 76 лет), показана прямая связь уровня Лп-ФЛА2 с мужским полом и уровнем ХС ЛНП, и обратная – с приемом статинов и сахарным диабетом. За весь период наблюдения (21 месяц) умерло 213 пациентов. Повышенный уровень Лп-ФЛА2 ассоциировался с высоким риском смертности. Эта связь менялась

в зависимости от возраста и особенно четко прослеживалась у пациентов моложе 80 лет [48].

При анализе связи Лп-ФЛА2 с коронарным и аортальным атеросклерозом у 2171 пациента в большом популяционном исследовании Dallas Heart Study выявлено, что уровень (но не активность) Лп-ФЛА2 выше у пациентов обоих полов, если у них диагностирован кальциноз коронарных артерий. Уровень и активность Лп-ФЛА2 были выше, а толщина аортальной стенки больше у женщин с атеросклеротическим поражением аорты. После коррекции традиционных факторов риска и нормализации уровня СРБ, уровень и активность Лп-ФЛА2 не были ассоциированы с атеросклеротическим поражением брюшной аорты или увеличением толщины аортальной стенки у пациентов обоих полов. В то же время, уровень Лп-ФЛА2 у мужчин умеренно ассоциировался с коронарным кальцинозом. Результаты исследования позволяют предположить, что влияние Лп-ФЛА2 на клиническую картину обусловлено не столько стимулированием процесса атерогенеза, сколько способствованием дестабилизации АСБ [49].

Проведено исследование связи Лп-ФЛА2 и ишемического инсульта у пожилых женщин. Показано, что Лп-ФЛА2 ассоциируется с риском развития ишемического инсульта не зависимо от уровня СРБ и традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Причем вероятность развития ишемического инсульта максимальна у лиц, имеющих и повышенный уровень Лп-ФЛА2, и повышенный уровень СРБ [50].

В исследовании A Multi-Marker Approach: The North Wuerttemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II) наблюдали 429 пациентов с ОКС. В течение 7 часов от появления симптомов у этих пациентов определяли в крови уровень ряда биомаркеров: тропонина I, NT-proBNP и Лп-ФЛА2. Затем в течение последующих 42-х дней изучали связь уровней этих биомаркеров с развитием больших неблагоприятных коронарных событий. Все три биомаркера были важными и независимыми предикторами коронарных событий. Изменение уровня высокочувствительного СРБ не имело прогностической ценности. У 56 пациентов с отрицательным тестом на определение тропонина, умеренно повышенным показателем NT-proBNP и уровнем Лп-ФЛА > 210 нг/мл были зарегистрированы большие неблагоприятные события, а относительный риск их развития составил 2,6 (1,1-6,6) [51].

В 2007 году опубликован метаанализ исследований по Лп-ФЛА2 [52], где проанализировано 119 статей и абстрактов. Во всех статьях учитывалось наличие традиционных факторов риска – пол, возраст, курение, систолическое АД, диабет, индекс массы тела, уровни ХС ЛНП, ХС ЛВП, СРБ. Данный метаанализ продемонстрировал достоверную связь между уровнем Лп-ФЛА2 и риском развития ИБС. Хотя в работе Ballantyne С.М.

с соавторами (публикация 2004 года) при оценке большой популяции пациентов выраженная корреляция уровня Лп-ФЛА2 с риском развития ИБС была найдена только в подгруппе с уровнем ХС ЛНП менее 3,4 ммоль/л [53].

Таким образом, уровень Лп-ФЛА2 позволяет получить дополнительную информацию при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. Согласно российским рекомендациям Лп-ФЛА2 не рекомендуется применять в широкой клинической практике из-за сложности проведения теста и его высокой стоимости. Результаты клинических исследований по медикаментозному подавлению Лп-ФЛА2 позволяют оценить практичность использования данного маркера.

Заключение.

В настоящее время не разработана стандартизированная методика для выявления нестабильных АСБ. Наиболее полную информацию о наличии нестабильных АСБ, и, следовательно, повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений можно получить при сочетанном применении инструментальных и лабораторных методов исследования. Изучение патофизиологических механизмов атеросклероза позволяет установить механизмы и предположительные маркеры для определения вероятности дестабилизации и разрыва АСБ и последующего развития клинических осложнений [54]. Однако целесообразность использования выявленных маркеров может быть обоснована только при проведении ряда экспериментальных и клинических исследований. Новые маркеры должны соответствовать общепринятым требованиям: независимость ассоциации с конечной точкой, достоверность и точность теста, хорошие чувствительность, специфичность, прогностическая значимость и соотношение стоимость-эффективность, – что делает их разработку непростой задачей. В российских рекомендациях [55] к биохимическим показателям, отражающим состояние атерогенности плазмы, помимо липидных параметров, относят Лп-ФЛА2 и vСРБ. При этом определение названных параметров рекомендуется для более точной оценки риска и назначения адекватной терапии, когда традиционные биохимические показатели в норме, а у пациента имеются те или иные признаки субклинического или клинического атеросклероза.

Список литературы.

1. Уразалина СЖ, Семенова АЕ, Сергиенко ИВ. с соавт. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2012, №2, стр. 13-19.
2. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.
3. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.
4. Shaw SY. Molecular imaging in cardiovascular disease: targets and opportunities. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:569-579.
5. Сергиенко ВБ, Панчкова ЕВ, Манукова ВА, Рудас МС. ПЭТ в диагностике атеросклеротических бляшек у онкологических больных. *Терапевтический архив*, 2010, №4 стр. 45-51.
6. Nabrendorf M, Keliber E, Panizzi P, et al. 18F-4V for PER-CT imaging of VCAM-1 expression in atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1213-1222.
7. Nabrendorf M, Zhang H, Hembrador S, et al. Nanoparticle PET-CT imaging of macrophages in inflammatory atherosclerosis. *Circulation* 2008;117:379-387.
8. Kietselaer BL, Reutelingsperger CP, Heidendal GA, et al. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004;350:1472-1473.
9. Zhang J, Nie L, Razavian M, et al. Molecular imaging of activated matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Circulation* 2008;118:1953-1960.
10. Sadeghi MM, Krassilnikova S, Zhang J, et al. Detection of injury-induced vascular remodeling by targeting activated alpha-beta3 integrin in vivo. *Circulation* 2004;110:84-90.
11. Kim WY, Danias PG, Stuber M, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345:1863-1869.
12. Stuber M, Botnar RM, Fischer SE, et al. Preliminary report on in vivo coronary MRA at 3 Tesla in humans. *Magn Reson Med* 2002;48:425-429.
13. Bi X, Carr J, Li D. Whole-heart coronary magnetic resonance angiography at 3 Tesla in 5 min with slow infusion of Gd-BOPTA, a high-relaxivity clinical contrast agent. *Magn Reson Med* 2007;58:1-7.
14. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, et al. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1655-1662.
15. Hyafil F, Cornily JC, Feig JE, et al. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography. *Nat Med* 2007;13:636-641.
16. Ebara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004;110:3424-3429.
17. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005;111:1551-1555.
18. Балахонова Т.В., Трипотень М.И., Погорелова О.А. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки. *Медицинский журнал "SonoAce-Ultrasound"* N21, 2010 г.
19. Kwee RM, van Oostenbrugge RJ, Hofstra L, et al. Identifying vulnerable carotid plaques by noninvasive imaging. *Neurology*. 2008 Jun 10;70(24 Pt 2):2401-9.
20. Brodt TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 22;57(8):1002-4410.
21. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-2116.
22. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, Malcom GT, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation*. 2002;105:2019-2023.
23. Verma S, Devaraj S, Jialal I. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation*. 2006;113:2135-2150.
24. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387-1397.
25. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, et al. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *J Hypertens*. 2003;21:1787-1803.
26. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000;101:1372-1378.
27. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999;99:2079-2084.
28. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *J Am Med Assoc*. 2001;286:2107-2113.
29. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101:1767-1772.
30. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation*. 2001;103:947-953.
31. Tiret L, Godefroy T, Lubos E, et al. AtheroGene Investigators. Genetic analysis of the interleukin-18 system highlights the role of the interleukin-18 gene in cardiovascular disease. *Circulation*. 2005;112:643-650.

32. Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, et al. PRIME Study Group Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation*. 2003;108:2453–2459.
33. Koenig W, Kibuseyinova N, Baumert J, et al. Increased concentrations of C-reactive protein and Interleukin-6 but not Interleukin-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women. Results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. In press.
34. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. CAPTURE Investigators. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1440–1445.
35. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chestpain. *N Engl J Med*. 2003;349:1595–1604.
36. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994;94:2493–2503.
37. Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res*. 2003;59:812–823.
38. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, et al. AtheroGene Investigators. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;107:1579–1585.
39. Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, et al. CAPTURE Investigators. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *J Am Med Assoc*. 2004;291:435–441.
40. Lenderink T, Heeschen C, Fichtlscherer S, et al. CAPTURE Investigators. Elevated placental growth factor levels are associated with adverse outcomes at four-year follow-up in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:307–311.
41. Blake GJ, Ostfeld RJ, Yucel EK, et al. Soluble CD40 ligand levels indicate lipid accumulation in carotid atheroma: an in vivo study with high-resolution MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:e11–e14.
42. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. CAPTURE Study Investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2003;348:1104–1111.
43. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2000; 150:413–9.
44. Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85:2805–9.
45. Hakkinen T, Luoma JS, Hiltunen M.O. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19:2909–17.
46. Singh U, Zhong S, Xiong M. et al. Increased plasma non-esterified fatty acids and platelet-activating factor acetylhydrolase are associated with susceptibility to atherosclerosis in mice. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 106:421–32.
47. Memon RA, Fuller J, Moser AH. et al. In vivo regulation of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase during the acute phase response. *Am J Physiol*. 1999; 277(1, pt 2):R94–R103.
48. Gerber Y, Dunlay SM, Jaffe AS et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 levels in heart failure: association with mortality in the community. *Atherosclerosis*. 2009 Apr; 203(2):593–8. Epub 2008 Aug 7.
49. Brilakis E.S., Khera A, Saeed B. et al. Association of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Mass and Activity with Coronary and Aortic Atherosclerosis: Findings from the Dallas Heart Study. *Clin Chem*. 2008; 54(12):1975–81.
50. Wassertheil-Smoller S, Kooperberg C, McGinn AP. et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, Hormone Use, and the Risk of Ischemic Stroke in Postmenopausal Women. *Hypertension*. 2008; 51(4):1115–22.
51. Mckel M, Mller R, Vollert J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: a multi-marker approach: the North Wuerttemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II). *Clin Res Cardiol*. 2007;96(9):604–12.
52. Garza CA, Montori VM, McConnell JP. Association Between Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc*. February 2007; 82(2):159–65.
53. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2004 Feb 24;109(7):837–42. Epub 2004 Feb 2.
54. Tardif JC, Heinonen T, Orloff D, Libby P. Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease. *Circulation*. 2006;113:2936–2942.
55. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. В пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии, 2012, №4, стр. 4–52.