

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.12-005.4:616.132-004.6:616.127-089.168

Н.Ю. Соколова¹, А.В. Бакулина^{1,3}, Н.М. Магомедова², С.Н. Казановская², Е.З. Голухова²

ПРЕДИКТОРЫ БЫСТРОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

¹ ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница», Петербургское шоссе, 105, г. Тверь, Тверская область, 170036, Российская Федерация;

² ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация;

³ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, 4, г. Тверь, 170100, Российская Федерация

Соколова Наталья Юрьевна, канд. мед. наук, кардиолог, orcid.org/0000-0002-5720-304X;

Бакулина Александра Владимировна, сердечно-сосудистый хирург;

Магомедова Наргиз Магомедовна, мл. науч. сотр.;

Казановская Светлана Николаевна, мл. науч. сотр.;

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением, orcid.org/0000-0002-6252-0322

Цель. Выявление предикторов быстрого прогрессирования каротидного атеросклероза у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) после различных методов реваскуляризации миокарда.

Материал и методы. Обследованы 111 пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда и не имевших до операции сопутствующего гемодинамически значимого поражения внутренней сонной артерии (ВСА). Критерием включения в исследование явилось наличие показаний к реваскуляризации миокарда, критериями исключения – выраженная дисфункция клапанов на фоне ИБС, аневризма левого желудочка (ЛЖ), острый период инфаркта миокарда, тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса менее 35%), значимый стеноз ВСА, возраст более 80 лет, дооперационное острое неврологическое заболевание, сопутствующие онкологические и ревматологические заболевания. Реваскуляризация миокарда у больных стабильной ИБС и сопутствующим незначимым поражением брахиоцефальных артерий выполнялась с помощью коронарного шунтирования (КШ): с искусственным кровообращением (ИК) ($n = 32$), без ИК ($n = 30$) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) ($n = 49$) с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Средний возраст больных $60,2 \pm 8,1$ года. Средний срок наблюдения составил $37,9 \pm 6$ мес.

Результаты. Проведенный однофакторный логистический регрессионный анализ выявил зависимость прогрессирования брахиоцефального атеросклероза после хирургических и интервенционных вмешательств у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД) (гликированный гемоглобин более 7,5%, $p = 0,038$), при повышенном уровне высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) ($p = 0,041$), при сохраняющемся пристрастии к курению ($p = 0,046$), при I ($p = 0,049$) и IV типах ($p = 0,034$) атеросклеротических бляшек ВСА, при повышенных значениях матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) ($p = 0,017$). Реваскуляризация миокарда с помощью КШ с использованием ИК определена как самостоятельный фактор риска дальнейшего прогрессирования брахиоцефального атеросклероза ($p = 0,029$).

Заключение. Синдром ускоренного атеросклероза ВСА наблюдался у пациентов со сложной морфологией брахиоцефального стеноза, при хроническом употреблении никотина, с сопутствующим плохо контролируемым СД, при наличии высоких значений маркеров воспаления (высокочувствительный СРБ и ММП-9), после операций КШ с применением ИК.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; стеноз внутренней сонной артерии; ускоренный атеросклероз; системный воспалительный ответ.

Для цитирования: Соколова Н.Ю., Бакулина А.В., Магомедова Н.М., Казановская С.Н., Голухова Е.З. Предикторы быстрого прогрессирования каротидного атеросклероза у больных стабильной ишемической болезнью сердца после операций реваскуляризации миокарда. *Креативная кардиология*. 2017; 11 (3): 222–34. DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-222-234

Для корреспонденции: Соколова Наталья Юрьевна, e-mail: nsokolova1711@gmail.com

N.Yu. Sokolova¹, A.V. Bakulina^{1,3}, N.M. Magomedova², S.N. Kazanovskaya², E.Z. Golukhova²

PREDICTORS OF RAPID PROGRESSION OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE AFTER MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

¹Tver' «Regional clinical hospital», Peterburgskoe shosse, 105, Tver', Region Tver', 170036, Russian Federation;

²Bakoulev National Scientific and Practical Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation;

³Tver' State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, ulitsa Sovetskaya, 4, Tver', 170100, Russian Federation

Sokolova Natal'ya Yur'evna, Cand. Med. Sc., Cardiologist, orcid.org/0000-0002-5720-304X;

Bakulina Aleksandra Vladimirovna, Cardiovascular Surgeon;

Magomedova Nargiz Magomedovna, Junior Researcher;

Kazanovskaya Svetlana Nikolaevna, Junior Researcher;

Golukhova Elena Zelikovna, Dr Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department, orcid.org/0000-0002-6252-0322

Objective. To identify predictors of rapid progression of carotid atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease (SCAD) after different methods of myocardial revascularization.

Material and methods. The study included 111 patients with SCAD without hemodynamically significant lesions of the internal carotid artery (ICA) who underwent myocardial revascularization. The criteria for inclusion in this study was the indication for myocardial revascularization, the exclusion criteria – severe heart valves dysfunction, left ventricular (LV) aneurysm, acute myocardial infarction, severe systolic left ventricular dysfunction (ejection fraction less 35%), significant ICA stenosis, age more than 80 years, pre-operative acute neurological disease associated with cancer and rheumatologic diseases. Myocardial revascularization in patients with stable coronary artery disease and concomitant non-significant lesion of the brachiocephalic arteries was performed using coronary artery bypass grafting (CABG), including on-pump CABG ($n=32$), off-pump CABG ($n=30$); percutaneous coronary intervention (PCI) ($n=49$) with drug-eluting stents implantation. The mean age was 60.2 ± 8.1 years; all clinical characteristics were comparable among 3 groups. The average follow-up period was 37.9 ± 6 months.

Results. Conducted univariate logistic regression analysis revealed a correlation of accelerated progression of the brachiocephalic atherosclerosis after surgical and interventional procedures in patients with concomitant diabetes (HbA1c more 7,5% ($p=0.038$), elevated high-sensitivity CRP ($p=0.041$), smoking continuation ($p=0.046$), I ($p=0.049$) and IV types ($p=0.034$) atherosclerotic plaques in the ICA, elevated values of metalloproteinase-9 (MMP-9) ($p=0.017$) and myocardial revascularization with on-pump CABG ($p=0.029$).

Conclusion. Syndrome of accelerated atherosclerosis of ICA was observed in patients with complex morphology of brachiocephalic stenosis, chronic nicotine consumption, a concomitant poorly controlled diabetes, high values of inflammation markers (hs-CRP and MMP-9) and on-pump CABG.

Keywords: coronary artery disease; stenosis of the internal carotid artery; accelerated atherosclerosis; systemic inflammatory response.

For citation: Sokolova N.Yu., Bakulina A.V., Magomedova N.M., Kazanovskaya S.N., Golukhova E.Z. Predictors of rapid progression of carotid atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease after myocardial revascularization. *Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology)*. 2017; 11 (3): 222–34 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-222-234

For correspondence: Sokolova Natal'ya Yur'evna, e-mail: nsokolova1711@gmail.com

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received August 03, 2017
Accepted August 11, 2017

Атеросклероз является системным заболеванием и, как правило, затрагивает несколько артериальных бассейнов у одного и того же пациента. Частота сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и брахиоцефальных артерий варьирует в пределах 2–14% [1]. Распространен-

ность атеросклероза неуклонно возрастает из-за старения населения. Экономическое развитие и урбанизация способствовали формированию неправильного пищевого рациона, богатого насыщенными жирами и легкоусвояемыми углеводами, и снижению физической активности, что наряду

с генетическими и другими факторами способствует прогрессированию атеросклероза [2]. Традиционно выделяют два типа атеросклероза – спонтанный и ускоренный [3]. Ускоренный атеросклероз развивается главным образом у пациентов после трансплантации сердца, коронарного шунтирования (КШ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [3]. Считается, что атеросклероз может прогрессировать как на протяжении многих лет, так и в течение нескольких месяцев, однако в последние годы все чаще используется термин «быстрое прогрессирование атеросклероза». В мировой литературе нет единого универсального термина, описывающего быстрое прогрессирование атеросклероза. Тем не менее в большинстве исследований определяют его как увеличение по диаметру на 10% и более ранее существующего стеноза в 50% и более, или увеличение на 30% и более существующего стеноза по диаметру менее 50%, или прогрессирование атеросклеротического поражения до полной окклюзии в течение нескольких месяцев [4–7].

Цель данного исследования – изучение предикторов быстрого прогрессирования каротидного атеросклероза у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) после различных методов реваскуляризации миокарда.

Материал и методы

Для реализации поставленных целей в период с 2011 по 2014 гг. были обследованы 352 пациента со стабильной ИБС, которым на базе отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии НЦССХ им. А.Н. Бакулева была выполнена реваскуляризация миокарда (КШ или ЧКВ). В данный анализ включены 111 (31,5%) больных из всех обследованных, которые соответствовали критериям включения.

Критериями включения в исследование явились наличие до реваскуляризации миокарда гемодинамически незначимого по-

ражения артерий каротидного бассейна и/или появление новых в период через 1, 3, 6, 12, 24 или 36 мес после оперативного вмешательства. Критериями исключения стали выраженная дисфункция клапанов на фоне ИБС, аневризма левого желудочка (ЛЖ), острый период инфаркта миокарда, тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса менее 35%), значимый стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) до операции (более 70% по диаметру), возраст более 80 лет, дооперационное острое неврологическое заболевание, сопутствующие онкологические и ревматологические заболевания.

Реваскуляризацию миокарда у больных стабильной ИБС выполняли с помощью КШ: КШ с искусственным кровообращением (ИК) ($n=32$), КШ без ИК (на работающем сердце) ($n=30$) и с помощью ЧКВ ($n=49$) с имплантацией стентов с лекарственным покрытием Cypher (Cordis, Johnson & Johnson, США) и Taxus (Boston Scientific, США). Сроки наблюдения составили от 3 лет 2 мес до 3 лет 8 мес, средний срок наблюдения $37,9 \pm 6$ мес. Средний возраст больных $60,2 \pm 8,1$ года. Из 111 включенных в исследование больных выбыли 4 пациента по причине потери контакта с клиникой, судьба их неизвестна: по 2 пациента в группах КШ и ЧКВ.

Всем пациентам в до- и послеоперационном периоде проводили ультразвуковую доплерографию и дуплексное сканирование сосудов на аппарате Vivid E9 (General Electric, США). Оценивали структурные и гемодинамические показатели артериальной системы, с определением характера и степени поражения артерий, с изучением структуры атеросклеротических бляшек (АСБ), классифицируемых по пяти типам [8–11]. Согласно принятой классификации, выделяли 5 типов АСБ каротидной локализации: I тип – гомогенная гипоэхогенная, II тип – гомогенная гиперэхогенная, III тип – гетерогенная, преимущественно гиперэхогенная, IV тип – гетерогенная, преимущественно гипоэхогенная,

Таблица 1

Дооперационная клиничко-инструментальная характеристика больных стабильной ИБС и гемодинамически незначимым поражением артерий каротидного бассейна в зависимости от метода реваскуляризации миокарда

Критерий	КШ		ЧКВ (n=49)	p
	с ИК (n=32)	без ИК (n=30)		
Возраст, годы, M±SD	61,7±8,2	60,3±6,4	59,9±5,5	Нд
Мужской пол, n (%)	27 (84)	25 (83)	41 (84)	Нд
ИМТ, кг/м ²	26,0±5,5	25,5±6,0	26,2±7,4	Нд
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	23 (72)	21 (70)	33 (67)	Нд
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	19 (59)	15 (50)	27 (55)	Нд
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (81)	26 (87)	49 (100)	Нд
Заболевания периферических артерий, n (%)	12 (38)	9 (30)	17 (35)	Нд
ХОБЛ, n (%)	2 (6)	4 (13)	10 (20)	p ₁₋₃ 0,044
Перенесенное ОНМК, n (%)	1 (3)	4 (13)	7 (14)	p ₁₋₃ 0,038
ЧКВ в анамнезе, n (%)	5 (16)	6 (20)	3 (6)	p ₂₋₃ 0,047
ФП, n (%)	8 (25)	9 (30)	9 (18)	Нд
ФВ ЛЖ, %, M±SD	50,8±6,2	50,1±3,7	48,9±3,9	Нд
EuroSCORE II, M±SD	2,2±1,22	2,2±1,14	2,34±1,17	Нд
SYNTAX Score при многососудистом поражении коронарных артерий, M±SD	27,1±6,2	27,4±5,8	23,9±5,1	Нд
Индекс коморбидности Чарлсона, M±SD [12]	4,38±1,88	4,54±1,94	4,48±1,87	Нд

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; Нд – различия недостоверны; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

V тип – кальцинированная бляшка. В рамках исследования у всех больных определяли в дооперационном периоде и через 1, 3, 6, 12, 24 и 36 мес после операции липидный спектр, а с сопутствующим сахарным диабетом (СД) – гликированный гемоглобин; также в среднем через 12 мес после реваскуляризации миокарда исследовали содержание маркеров воспаления в плазме крови: матриксных металлопротеиназ (ММП) – ММП-1 и ММП-9, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α).

Как представлено в таблице 1, все пациенты были сопоставимы по возрасту, гендерному распределению, риску оперативного лечения, оцененного в баллах по шкале EuroSCORE II и индексу коморбидности.

Все пациенты данного исследования получали медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению больных стабильной ИБС и реваскуляризации миокарда ESC-EACTS 2014 [13, 14].

До и после оперативного вмешательства все больные принимали аспирин в дозе 75–100 мг постоянно. Перед стентированием коронарных артерий всем назначалась нагрузочная доза аспирина 250–325 мг и клопидогрела 600 мг, после операции – комбинация аспирина (100 мг/сут) и клопидогрела (75 мг/сут) не менее 12 мес, затем, после отмены клопидогрела, получали только аспирин. Также всем пациентам назначалась липидснижающая терапия статинами в соответствии с рекомендациями [13, 14].

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Excel и Statistica 7.0. Результаты представлены как среднее значение плюс-минус среднеквадратичное отклонение. Зависимость между различными показателями определяли посредством корреляционного анализа. Достоверным различие величин считали при $p < 0,05$. Средние показатели представлены как $M \pm \sigma$, где M – средняя арифметическая величина вариационного ряда, а σ – ошибка среднего. Достоверность различия средних величин оценивали по t -критерию Стьюдента. Достоверность различия качественных показателей оценивали параметрическим методом с использованием критерия Пирсона χ^2 . Оценку отдаленных результатов проводили с помощью актуарных кривых, построенных по методу Каплана–Мейера. Достоверным различие величин и кривых Каплана–Мейера считали при $p < 0,05$.

Результаты

В отдаленном периоде все больные (перенесшие КШ с ИК, без ИК и ЧКВ) были разделены на две группы. В 1-ю ($n = 32$) вошли 22 пациента со значимым прогрессированием стеноза ВСА по диаметру 70% и более и проведенной каротидной эверсионной эндартерэктомией (после КШ – 16 и ЧКВ – 6 пациентов) и 10 больных с появлением новых атеросклеротических поражений каротидного бассейна (стеноз ВСА по диаметру более 10%, в среднем стеноз ВСА *de novo* составил $21,4 \pm 8,3\%$) (после КШ – 6 и ЧКВ – 4 пациента). Во 2-ю группу ($n = 79$) вошли пациенты без значимого прогрессирования брахиоцефального атеросклероза (после КШ – 37 и ЧКВ – 42 пациента). Клинико-инструментальная характеристика больных после хирургических и интервенционных вмешательств в зависимости от выраженности прогрессирования брахиоцефального атеросклероза представлена в таблице 2.

Пациенты 1-й группы со значимым прогрессированием атеросклеротического поражения каротидного бассейна и/или появлением новых АСБ в 56,2% имели сопутствующий СД, из них 72,2% – с повышенным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c более 7,5%). Большинство (68,7%) пациентов данной группы перенесли реваскуляризацию миокарда с помощью КШ, из них 53,1% – с применением ИК. Необходимо отметить, что в данной группе регистрировались более высокие уровни маркеров воспаления (высокочувствительного СРБ и ФНО- α) и дисфункции эндотелия (ММП-9) в сравнении со 2-й группой. У пациентов со значимым прогрессированием АСБ ($n = 22$) средний срок наблюдения до выявления гемодинамически значимого стеноза ВСА (70% и более) составил $19,2 \pm 3,1$ (14–26) мес. Всем больным с выявленным гемодинамически значимым стенозом ВСА проведена каротидная эверсионная эндартерэктомия. По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) в большинстве случаев обнаруживался гипозоногенный тип АСБ с интраоперационными изменениями в виде изъязвлений, наличием атероматических и тромботических масс в области стеноза.

У 56,9% пациентов 2-й группы наблюдались сопутствующий СД, однако у большей части из них (68,8%) – с допустимым уровнем HbA1c (6,5–7,5%). У пациентов 2-й группы доминировал гиперэзоногенный тип АСБ (II тип (гомогенная, гиперэзоногенная) – 42%, III тип (гетерогенная, преимущественно гиперэзоногенная) – 24%). Большинству пациентов данной группы реваскуляризация миокарда проведена с помощью ЧКВ (53,2%). Необходимо отметить, что уровень СРБ в среднем по группе имел незначительное превышение ($11,2 \pm 3,7$ мг/л). В обеих группах не отмечалось существенных различий по показателям липидограммы, вероятно, потому, что все больные находились на лечении статинами.

**Клинико-инструментальная характеристика больных
в зависимости от выраженности прогрессирования каротидного атеросклероза**

Критерий	1-я группа (со значимым прогрессированием стеноза ВСА и/или появлением стенозов <i>de novo</i> ВСА) (<i>n</i> = 32)	2-я группа (без значимого прогрессирования стеноза ВСА) (<i>n</i> = 79)	<i>p</i>
Возраст, годы, M±SD	60,1±5,2	60,9±4,3	Нд
Сахарный диабет II типа, <i>n</i> (%)	18 (56)	45 (57)	Нд
СД с HbA1c 6,5–7,5%, <i>n</i> (%)	5 (16)	31 (39)	0,034
СД с HbA1c более 7,5%, <i>n</i> (%)	13 (41)	14 (18)	0,047
Заболевания периферических артерий, <i>n</i> (%)	13 (41)	25 (32)	Нд
Стеноз ВСА до реваскуляризирующей операции (при наличии), % по диаметру, M±SD	39,5±6,7	37,3±5,5	Нд
Стеноз ВСА в отдаленном периоде наблюдения, % по диаметру, M±SD	58,3±4,9	42,9±5,9	0,042
Тип АСБ, <i>n</i> (%)			
I	12 (38)	10 (13)	0,049
II	3 (9)	33 (42)	0,028
III	4 (13)	19 (24)	0,041
IV	11 (34)	13 (16)	0,047
V	2 (6)	4 (5)	Нд
Перенесенная операция, <i>n</i> (%)			
КШ с ИК	17 (53)	15 (19)	0,044
КШ без ИК	5 (16)	22 (28)	0,036
ЧКВ	10 (31)	42 (53)	0,025
СРБ, мг/л, M±SD	27,15±4,8	11,2±3,7	0,029
ФНО-α, пг/мл, Me (Q25–75%)	4,6 (2,8–8,3)	3,0 (1,9–5,2)	0,04
ММП-1, нг/мл, M±SD	96,5±7,8	92,4±6,1	Нд
ММП-9, нг/мл, M±SD	315,125±42,3	172,63±39,4	0,023
ОХ, ммоль/л, M±SD	4,4±0,85	4,0±1,2	Нд
ЛПНП, ммоль/л, M±SD	2,4±0,85	2,1±0,82	Нд

Примечание. АСБ – атеросклеротическая бляшка; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ММП – матриксная металлопротеиназа; ОХ – общий холестерин; HbA1c – гликированный гемоглобин.

Для анализа факторов, влияющих на прогрессирование брахиоцефального атеросклероза, был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 3).

Проведенный однофакторный логистический регрессионный анализ выявил зависимость прогрессирования брахиоцефального атеросклероза после реваскуляризирующих операций и процедур у больных с сопутствующим СД (гликированный гемоглобин более 7,5%) ($p=0,038$), при по-

вышенном уровне высокочувствительного СРБ ($p=0,041$), при сохраняющемся пристрастии к курению ($p=0,046$), при I ($p=0,049$) и IV типах ($p=0,034$) АСБ ВСА, при повышенных значениях маркеров дисфункции эндотелия (ММП-9) ($p=0,017$). Реваскуляризация миокарда с помощью КШ с использованием ИК определена как самостоятельный фактор риска дальнейшего прогрессирования брахиоцефального атеросклероза ($p=0,029$).

Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа факторов, ассоциируемых с ускоренным прогрессированием каротидного атеросклероза после КШ и ЧКВ

Показатель	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Пол	1,1	0,97–1,31	0,052
Возраст (при увеличении на 10 лет)	0,64	0,58–0,95	0,087
Курение	1,23	1,11–1,62	0,046*
СД 2-го типа с показателем HbA1c 6,5–7,5%	0,98	0,84–1,27	0,058
СД 2-го типа с показателем HbA1c более 7,5%	1,42	1,23 – 1,89	0,038*
Заболевания периферических сосудов	1,15	0,85–1,17	0,062
Артериальная гипертензия	0,82	0,77–0,98	0,083
Тип АСБ			
I	1,28	1,15–1,82	0,049*
II	0,42	0,41–0,87	0,064
III	0,56	0,48–1,1	0,071
IV	1,37	1,28–2,24	0,034*
V	1,35	1,1–2,18	0,077
Перенесенная операция			
КШ с ИК	1,84	1,23–2,77	0,029*
КШ без ИК	0,98	0,82–1,28	0,062
ЧКВ	1,18	0,91–1,25	0,083
СРБ	1,52	1,12–2,06	0,041*
ФНО-α, пг/мл	1,22	0,84–1,32	0,054
ММП-1, нг/мл, M±SD	0,75	0,59–1,13	0,092
ММП-9, нг/мл, M±SD	1,47	1,15–2,31	0,017*

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

* Различия статистически достоверны.

Обсуждение

Атеросклероз – это хроническое заболевание, распространенность которого неуклонно возрастает по мере старения популяции. Считается, что повреждение сосудов является важным инициирующим событием в патогенезе спонтанного атеросклероза. Синдром ускоренного атеросклероза классически описан у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, КШ и ЧКВ [3, 15]. Считается, что в отличие от спонтанного атеросклероза, эндотелиальное повреждение, сопровождаемое образованием тромбов и первичной пролиферацией гладкомышечных клеток, играет значительную роль в ускоренном атеросклерозе. Обычно атеросклероз прогресси-

рует на протяжении многих лет, однако у некоторых пациентов наблюдается ускорение этих процессов от нескольких месяцев до 2–3 лет. В нашем исследовании продемонстрирована зависимость быстрого прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных сосудов после операций реваскуляризации миокарда при нормальных показателях липидограммы в зависимости от следующих факторов: сохраняющегося пристрастия к курению ($p=0,046$), сопутствующего СД при показателях HbA1c выше 7,5% ($p=0,038$), при повышенном уровне высокочувствительного СРБ ($p=0,041$), наличия гипоехогенного типа атеросклеротической бляшки (I ($p=0,049$) и IV типах ($p=0,034$)), при повышенных значениях

маркеров дисфункции эндотелия (ММП-9) ($p=0,017$), а также КШ с ИК ($p=0,029$). Основная часть пациентов с быстрым прогрессированием каротидного атеросклероза имели сопутствующий плохо скомпенсированный СД, который, вероятно, явился одной из ведущих причин высокого уровня воспалительных маркеров в плазме крови.

Ряд клинических исследований сообщает о том, что у больных СД снижение биодоступности оксида азота (NO) вследствие инсулинорезистентности в сочетании с гиперпродукцией эндотелина-1 (ET-1) (стимулируемой гиперинсулинемией или гипергликемией) может привести к развитию эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь является ранним маркером атеросклероза [16–18]. При недостаточной компенсации СД процессы окисления происходят медленнее, что в свою очередь снижает окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и провоцирует прогрессирование атеросклероза [19]. Наше исследование также показывает зависимость ускорения этих процессов у пациентов с СД при показателях HbA1c выше 7,5%.

Систематическое употребление никотина может негативно воздействовать на сосудистое русло, вызывая эндотелиальную дисфункцию, нарушая липидный, углеводный обмен, обмен катехоламинов, свертываемость крови. Наше исследование подтверждает, что хроническое курение ускоряет процессы роста атеросклеротической бляшки.

Негативное влияние на эндотелиальную функцию может оказать КШ с ИК. Коронарная реваскуляризация с использованием ИК обеспечивает оптимальные условия технического выполнения операции шунтирования, но одновременно индуцирует в организме пациента системный воспалительный ответ, который провоцирует и усугубляет эндотелиальную дисфункцию. Системный воспалительный ответ может быть связан с контактом циркулирующей крови с искусственными поверхностями аппарата ИК [20, 21]. Манипуляции, вы-

полняемые при канюляции восходящей аорты, полное или частичное ее пережатие, а также выдавливающий эффект канюльного кровотока, оказывает негативное влияние на интиму атероматозной бляшки [22]. В литературе все больше встречается публикаций о нарушении эндотелиальной функции сосудов после проведения КШ с ИК, так как инициируется экспрессия молекул адгезии E-селектина, молекул сосудистых клеток и молекул внутриклеточной адгезии, а также происходит секреция провоспалительных цитокинов [23]. Такая провоспалительная эндотелиальная активация может носить для пациента негативный характер. В исследованиях R.M. Jongman et al., изучавших системный воспалительный ответ после операций КШ с ИК и на работающем сердце, обнаружены существенные различия в уровнях ФНО- α и интерлейкина-6 в плазме между обеими группами, с более высокими показателями у больных после КШ с ИК [24]. Эти результаты согласуются с данными, полученными A. Parolari et al., которые также обнаружили увеличение продукции ФНО- α после введения протамина у группы пациентов КШ с ИК в сравнении с КШ без ИК [25]. Другие рандомизированные исследования показали значительно более низкие уровни интерлейкина-10 в конце операции КШ на работающем сердце в сравнении с группой КШ с ИК [21]. Некоторые исследователи утверждают, что все кардиохирургические операции способствуют повышению воспалительных маркеров в плазме крови (особенно СРБ), однако при КШ с ИК в значительно большей степени [26, 27]. Другие исследования, напротив, демонстрируют, что КШ с ИК не оказывает существенного влияния на возникновение системного воспалительного ответа, объясняя повышенный уровень воспалительных маркеров инвазивностью доступа – травматичной стернотомией [28], и рекомендуют малоинвазивную коронарную хирургию (MIDCAB) [29]. С другой стороны, S.G. Raja, G.A. Berg опубликовали несколько исследований,

в которых повышенный уровень СРБ сохранялся более длительное время именно после операций КШ с ИК [30]. Имеется ряд публикаций, сообщающих, что воспалительный ответ во время коронарных операций частично связан с генетическими характеристиками самого пациента [31, 32]. Эти данные согласуются с исследованиями L.E. Lehmann et al., которые продемонстрировали генетическую предрасположенность к возникновению системного воспалительного ответа после КШ с ИК и рекомендовали проводить предоперационное генотипирование для выявления группы высокого риска развития тяжелых воспалительных реакций, особенно у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями [33]. Наше исследование имеет некоторые ограничения в связи с отсутствием данных уровня воспалительных маркеров в дооперационном и в раннем послеоперационном периодах. Однако полученные результаты не исключают некоторых генетических особенностей самих пациентов в возникновении системного воспалительного ответа после операций КШ с ИК, возможно, поддерживаемого более длительное время сопутствующим СД, который сам по себе запускает каскад воспалительных реакций, особенно при его плохой компенсации [19].

Другим объяснением взаимосвязи КШ с ИК с прогрессированием каротидного атеросклероза может стать тот факт, что использование аппарата ИК способно вызывать спазм интрамозговых и коронарных артерий, что в свою очередь может спровоцировать развитие эндотелиальной дисфункции и ускоренный атеросклероз [34]. Соппротивление сосудов, вызванное спазмом, способно нарушать капиллярный кровоток и в свою очередь приводить к быстрой прогрессии атеросклеротического поражения.

В настоящее время активно обсуждается роль ММП как предикторов развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистой стенки. В исследо-

вании AtheroGene показано, что, чем выше уровень ММП-9, тем больше объем атеросклеротического поражения и выше риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [35]. N. Eldrup et al., изучая роль ММП в развитии ишемических инсультов, выявили, что у пациентов со стенозом ВСА 50% и более и значениями ММП-9 более 41,9 нг/мл риск возникновения ОНМК и сердечно-сосудистой смерти в течение 4 лет составляет 34 и 17% соответственно [36]. Наше исследование также демонстрирует роль ММП-9 как маркеров быстрого прогрессирования каротидного атеросклероза, указывая на значимость воспалительных процессов в развитии синдрома ускоренного атеросклероза.

Некоторые клинические и экспериментальные данные подтверждают дополнительную критическую роль воспаления в процессе развития и прогрессирования атеросклероза [37–39]. Уже ранее описывалась взаимосвязь биомаркеров воспаления, таких как высокочувствительный С-реактивный белок и интерлейкин-6, с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий, вне зависимости от уровня холестерина [40, 41]. Исследования I. Del Rincón et al. показывают отрицательное воздействие системного воспалительного ответа на толщину интимы ВСА и зависимость быстрого роста АСБ от наличия маркеров воспаления у больных с ревматоидным артритом [42]. Недавнее исследование CANTOS, подтверждающее воспалительную гипотезу атеротромбоза, показало, что противовоспалительная терапия канакинумабом по сравнению с плацебо может значительно снижать рецидивы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, вне зависимости от уровня снижения липидов [43]. В нашем исследовании также выявлена зависимость ускоренного прогрессирования каротидного атеросклероза от уровня маркеров воспаления – высокочувствительного СРБ (ОШ 1,52, ДИ 1,12–2,06, $p=0,041$), при нормальных показателях холестерина на фоне стати-

нотерапии. У обследованных нами больных воспалительный эффект в виде повышения уровня СРБ, ФНО- α и ММП-9 может поддерживаться на фоне сопутствующего СД и перенесенного оперативного лечения с помощью КШ с ИК.

Ряд публикаций J.C. Kaski et al. демонстрируют, что сложная морфология стеноза связана с быстрой прогрессией атеросклероза [44–47]. Неровные границы и края атеросклеротической бляшки, его атероматозные изъязвления и наличие тромботических масс способствуют более быстрому прогрессированию атеросклеротических процессов в бляшке. Гипоэхогенный тип АСБ наиболее часто сопряжен с тромботическими наложениями и изъязвлениями и довольно часто встречается у пациентов с сопутствующим СД. В нашем исследовании получена зависимость быстрого прогрессирования АСБ от особенностей ее структуры и морфологии.

Заключение

Синдром ускоренного атеросклероза в бассейне ВСА в нашем исследовании наблюдался в среднем через 19 мес после реваскуляризации миокарда с помощью КШ с ИК, преимущественно у больных с недостаточно скомпенсированным СД, с повышением маркеров воспаления, со сложной морфологией брахиоцефального стеноза и при хроническом употреблении никотина. Данное исследование может помочь в выявлении группы пациентов, требующих более тщательного наблюдения после реваскуляризирующих операций. Весьма перспективной может стать гипотеза применения агрессивной терапии статинами совместно с новым классом препаратов противовоспалительной терапии в борьбе с синдромом ускоренного прогрессирования атеросклероза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Huh J., Wall M.J., Soltero E.R. Treatment of combined coronary and carotid artery disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 2003; 18: 447–53.
2. Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Boston, Mass, USA: Saunders; 2014: 873–90.
3. Ip J.H., Fuster V., Badimon L., Badimon J., Taubman M.B., Chesebro J.H. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15 (7): 1667–87. DOI: 10.1016/0735-1097(90)92845-s.
4. Zouridakis E.G., Schwartzman R., Garcia-Moll X. et al. Increased plasma endothelin levels in angina patients with rapid coronary artery disease progression. *Eur. Heart J.* 2001; 22 (17): 1578–84.
5. Nakachi T., Kosuge M., Hibi K. et al. C-reactive protein elevation and rapid angiographic progression of nonculprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circ. J.* 2008; 72 (12): 1953–9.
6. Mazzone A., Parri M.S., Giannessi D. et al. Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study. *Coronary Artery Dis.* 2011; 22 (3): 179–87.
7. Kataoka Y., Wolski K., Uno K. et al. Spotty calcification as a marker of accelerated progression of coronary atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (18): 1592–7.
8. Бокерия Л.А., Камчатнов П.Р., Ключников И.В. и др. Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008; 3: 90–4.
9. Кунцевич Г.И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. Минск: Аверсев; 2006.
10. Кунцевич Г.И., Белолапотко Е.А. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. Под ред. Никитина Ю.М., Труханова А.И. М.: Видар; 1998.
11. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by tow dimensional echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1989; 43 (2): 358–67.
12. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40 (5): 373–83.
13. Fihn S.D., Blankenship J.C., Alexander K.P., Bittl J.A., Byrne J.G. et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (18): 1929–49. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.017.
14. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. 2014 ESC/EACTS. Guidelines on Myocardial Revascularization. The Task Force on Myocardial

- Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur. Heart J.* 2014; 35 (37): 2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
15. Shah P., Bajaj S., Virk H., Bikkina M., Shamoan F. Rapid progression of coronary atherosclerosis: a review. *Thrombosis.* 2015; 2015: article ID 634983. DOI: 10.1155/2015/634983.
 16. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология.* 2013; 1: 14–22.
 17. Mather K., Anderson T.J., Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J. Vasc. Res.* 2001; 38: 415–22.
 18. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002; 105: 546–9.
 19. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 109: 27–32.
 20. Warren O.J., Watret A.L., de Wit K.L., Alexiou C., Vincent C., Darzi A.W., Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2—anti-inflammatory therapeutic strategies. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23: 384–93.
 21. Onorati F., Rubino A.S., Nucera S., Foti D., Sica V., Santini F. et al. Off-pump coronary artery bypass surgery versus standard linear or pulsatile cardiopulmonary bypass: endothelial activation and inflammatory response. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37: 897–904.
 22. Шумков К.В., Лефтеров Н.П., Пак Н.Л., Какучая Т.Т. и др. Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце: сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов и послеоперационных осложнений (нарушения ритма сердца, когнитивные и неврологические расстройства, реологические особенности и состояние системы гемостаза). *Креативная кардиология.* 2009 (1): 28–50.
 23. Aird W.C. Endothelial cell heterogeneity. *Crit. Care Med.* 2003; 31: S221–30.
 24. Jongman R.M., Zijlstra J.G., Kok W.F., van Harten A.E. et al. Off-Pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study. *Shock.* 2014; 42 (2): 121–8.
 25. Parolari A., Camera M., Alamanni F., Naliato M., Polvani G.L., Agrifoglio M., Brambilla M., Biancardi C., Mussoni L., Biglioli P. et al. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 823–8.
 26. Karu I., Taal G., Zilmer K., Pruunsild C., Starkopf J., Zilmer M. Inflammatory/oxidative stress during the first week after different types of cardiac surgery. *Scand. Cardiovasc. J.* 2010; 44: 119–24.
 27. Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153: 21–33.
 28. Plicner D., Stoliński J., Węslowicz M., Gawęda B., Hymczak H. et al. Preoperative values of inflammatory markers predict clinical outcomes in patients after CABG, regardless of the use of cardiopulmonary bypass. *Ind. Heart J.* 2016; 68: 10–5.
 29. Jankowski P., Czarnecka D., Łukaszewska A., Łysek R., Wolfshaut-Wolak R. et al. Factors related to the effectiveness of hypercholesterolemia treatment following hospitalization for coronary artery disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016; 126: 388–94.
 30. Raja S.G., Berg G.A. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current best available evidence. *J. Card. Surg.* 2007; 22: 445–55.
 31. Boehm J., Hauner K., Grammer J. et al. Tumor necrosis factor- α -863 C/A promoter polymorphism affects the inflammatory response after cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40: 50–4.
 32. Wypasek E., Undas A., Sniezek-Maciejewska M. et al. The increased plasma creatinine protein and interleukin-6 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery are associated with the interleukin-6-174G > C gene polymorphism. *Ann. Clin. Biochem.* 2010; 47: 343–9.
 33. Lehmann L.E., Schroeder S., Hartmann W. et al. A single nucleotide polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is related to inflammatory response in coronary bypass surgery using cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 30: 59–63.
 34. Nobuyoshi M., Tanaka M., Nosaka H. et al. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18 (4): 904–10.
 35. West M.J., Nestel P.J., Kirby A.C. et al. The value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels as predictors of cardiovascular outcome in the 179 LIPID study. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 923–31.
 36. Eldrup N., Gronholdt M.L., Sillesen H., Nordestgaard B.G. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis. *Circulation.* 2006; 114: 1847–54.
 37. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–26.
 38. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–95.
 39. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 2129–38.
 40. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 973–9.
 41. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflamma-

- tion in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–43.
42. Del Rincón I., Polak J.F., O'Leary D.H., Battafarano D.F. et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1118–23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205058.
 43. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C. et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
 44. Kaski J. C. Rapid coronary artery disease progression and angiographic stenosis morphology. *Italian Heart J.* 2000; 1 (1): 21–5.
 45. Kaski J.C., Chen L., Crook R., Cox I., Tousoulis D., Chester M.R. Coronary stenosis progression differs in patients with stable angina pectoris with and without a previous history of unstable angina. *Eur. Heart J.* 1996; 17 (10): 1488–94.
 46. Kaski J.C., Chen L., Chester M. Rapid angiographic progression of 'target' and 'nontarget' stenoses in patients awaiting coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26 (2): 416–21.
 47. Kaski J.C., Chester M.R., Chen L., Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. *Circulation.* 1995; 92 (8): 2058–65.
- ### References
1. Huh J., Wall M.J., Soltero E.R. Treatment of combined coronary and carotid artery disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 2003; 18: 447–53.
 2. Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Boston, Mass, USA: Saunders; 2014: 873–90.
 3. Ip J.H., Fuster V., Badimon L., Badimon J., Taubman M.B., Chesebro J.H. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15 (7): 1667–87. DOI: 10.1016/0735-1097(90)92845-s.
 4. Zouridakis E.G., Schwartzman R., Garcia-Moll X. et al. Increased plasma endothelin levels in angina patients with rapid coronary artery disease progression. *Eur. Heart J.* 2001; 22 (17): 1578–84.
 5. Nakachi T., Kosuge M., Hibi K. et al. C-reactive protein elevation and rapid angiographic progression of nonculprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circ. J.* 2008; 72 (12): 1953–9.
 6. Mazzone A., Parri M.S., Giannessi D. et al. Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study. *Coronary Artery Dis.* 2011; 22 (3): 179–87.
 7. Kataoka Y., Wolski K., Uno K. et al. Spotty calcification as a marker of accelerated progression of coronary atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (18): 1592–7.
 8. Bockeria L.A., Kamchatnov P.R., Klyuchnikov I.V. et al. Cerebrovascular disorders in patients with coronary artery bypass graft. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry)*. 2008; 3: 90–4 (in Russ.).
 9. Kuntsevich G.I. Ultrasonic methods for studying the branches of the aortic arch. Minsk: Aversev; 2006 (in Russ.).
 10. Kuntsevich G.I., Belolapotko E.A. Ultrasonic Doppler diagnostics of vascular diseases. Eds. Nikitina Yu.M., Trukhanova A.I. Moscow: Vidar; 1998 (in Russ.).
 11. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by tow dimensional echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1989; 43 (2): 358–67.
 12. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40 (5): 373–83.
 13. Fihn S.D., Blankenship J.C., Alexander K.P., Bittl J.A., Byrne J.G. et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (18): 1929–49. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.017.
 14. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. 2014 ESC/EACTS. Guidelines on Myocardial Revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur. Heart J.* 2014; 35 (37): 2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
 15. Shah P., Bajaj S., Virk H., Bikkina M., Shamoof F. Rapid progression of coronary atherosclerosis: a review. *Thrombosis.* 2015; 2015: article ID 634983. DOI: 10.1155/2015/634983.
 16. Bulaeva N.I., Golukhova E.Z. Endothelial dysfunction and oxidative stress: a role in the development of cardiovascular pathology. *Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology)*. 2013; 1: 14–22 (in Russ.).
 17. Mather K., Anderson T.J., Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J. Vasc. Res.* 2001; 38: 415–22.
 18. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002; 105: 546–9.
 19. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 109: 27–32.
 20. Warren O.J., Watret A.L., de Wit K.L., Alexiou C., Vincent C., Darzi A.W., Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2—anti-inflammatory therapeutic strategies. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23: 384–93.
 21. Onorati F., Rubino A.S., Nucera S., Foti D., Sica V., Santini F. et al. Off-pump coronary artery bypass surgery versus standard linear or pulsatile car-

- diopulmonary bypass: endothelial activation and inflammatory response. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37: 897–904.
22. Shumkov K.V., Lefterov N.P., Pak N.L., Kaku-chaya T.T. et al. Aortocoronary bypass in conditions of artificial circulation and working heart: a comparative analysis of immediate and long-term results and postoperative complications (cardiac rhythm disturbances, cognitive and neurological disorders, rheological features and the state of the hemostatic system). *Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology)*. 2009; 1: 28–50 (in Russ.).
23. Aird W.C. Endothelial cell heterogeneity. *Crit. Care Med.* 2003; 31: S221–30.
24. Jongman R.M., Zijlstra J.G., Kok W.F., van Harten A.E et al. Off-Pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study. *Shock*. 2014; 42 (2): 121–8.
25. Parolari A., Camera M., Alamanni F., Naliato M., Polvani G.L., Agrifoglio M., Brambilla M., Biancardi C., Mussoni L., Biglioli P. et al. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 823–8.
26. Karu I., Taal G., Zilmer K., Pruunsild C., Starkopf J., Zilmer M. Inflammatory/oxidative stress during the first week after different types of cardiac surgery. *Scand. Cardiovasc. J.* 2010; 44: 119–24.
27. Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153: 21–33.
28. Plicner D., Stoliński J., Węslowicz M., Gawęda B., Hymczak H. et al. Preoperative values of inflammatory markers predict clinical outcomes in patients after CABG, regardless of the use of cardiopulmonary bypass. *Ind. Heart J.* 2016; 68: 10–5.
29. Jankowski P., Czarnecka D., Łukaszewska A., Łysiek R., Wolfshaut-Wolak R. et al. Factors related to the effectiveness of hypercholesterolemia treatment following hospitalization for coronary artery disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016; 126: 388–94.
30. Raja S.G., Berg G.A. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current best available evidence. *J. Card. Surg.* 2007; 22: 445–55.
31. Boehm J., Hauner K., Grammer J. et al. Tumor necrosis factor- α -863 C/A promoter polymorphism affects the inflammatory response after cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40: 50–4.
32. Wypasek E., Undas A., Sniezek-Maciejewska M. et al. The increased plasma creatine protein and interleukin-6 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery are associated with the interleukin-6-174G > C gene polymorphism. *Ann. Clin. Biochem.* 2010; 47: 343–9.
33. Lehmann L.E., Schroeder S., Hartmann W. et al. A single nucleotide polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is related to inflammatory response in coronary bypass surgery using cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 30: 59–63.
34. Nobuyoshi M., Tanaka M., Nosaka H. et al. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18 (4): 904–10.
35. West M.J., Nestel P.J., Kirby A.C. et al. The value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels as predictors of cardiovascular outcome in the 179 LIPID study. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 923–31.
36. Eldrup N., Gronholdt M.L., Sillesen H., Nordestgaard B.G. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis. *Circulation*. 2006; 114: 1847–54.
37. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–26.
38. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–95.
39. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 2129–38.
40. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 973–9.
41. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–43.
42. Del Rincón I., Polak J.F., O’Leary D.H., Battafarano D.F. et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1118–23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205058.
43. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C. et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
44. Kaski J. C. Rapid coronary artery disease progression and angiographic stenosis morphology. *Italian Heart J.* 2000; 1 (1): 21–5.
45. Kaski J.C., Chen L., Crook R., Cox I., Tousoulis D., Chester M.R. Coronary stenosis progression differs in patients with stable angina pectoris with and without a previous history of unstable angina. *Eur. Heart J.* 1996; 17 (10): 1488–94.
46. Kaski J.C., Chen L., Chester M. Rapid angiographic progression of ‘target’ and ‘nontarget’ stenoses in patients awaiting coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26 (2): 416–21.
47. Kaski J.C., Chester M.R., Chen L., Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. *Circulation*. 1995; 92 (8): 2058–65.