

Мультифокальность и прогрессирование некоронарного атеросклероза у пациентов, перенесших коронарное шунтирование

А. В. Безденежных, А. Н. Сумин, Я. В. Казачек, А. В. Осокина, Ю. В. Байракова, Н. В. Кондрикова, С. В. Иванов, О. Л. Барбараш

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Абстракт

Цель: Изучить распространенность и прогрессирование мультифокального атеросклероза (МФА) через год после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. В исследование включены 732 пациента (586 мужчин и 146 женщин, медиана возраста 59 лет), подвергшихся операции КШ в период с 22 марта 2011 по 21 марта 2012. Через 1 год 504 пациента (391 мужчин и 113 женщин) удалось пригласить в НИИ КПССЗ для обследования. Пациенты разделены на группы в зависимости от исходного количества пораженных бассейнов: группа 1 ($n = 243$) – поражен 1 сосудистый бассейн; группа 2 ($n = 178$) – поражены 2 бассейна, группа 3 ($n = 83$) – поражены 3 и более сосудистых бассейна. Оценивалось прогрессирование МФА в выделенных группах. Учитывали стенозы артерий любой локализации 30% и более, а также проведенные ранее оперативные вмешательства на некоронарных артериях.

Результаты. Отмечена тенденция к увеличению возраста пациентов с большим количеством пораженных бассейнов ($p = 0,006$). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была ниже у пациентов с МФА, как до операции ($p = 0,036$), так и через 1 год после нее ($p = 0,044$). Выявлен закономерный тренд возрастания толщины комплекса интима-медиа (КИМ) с увеличением количества пораженных артериальных бассейнов ($p < 0,001$). В течение 1 года после КШ прогрессирование МФА произошло у 33 (6,5%) пациентов. Прогрессирование атеросклероза значимо чаще происходило у пациентов с исходным поражением нескольких артериальных регионов: увеличение стенозов некоронарных артерий выявлено у 0,8% пациентов с поражением одного бассейна (группа 1), у 10,1% и 15,7% пациентов групп 2 и 3 соответственно ($p < 0,001$ в сравнении с группой 1). При однофакторном регрессионном анализе вероятность прогрессирования возрастала при наличии ОНМК в анамнезе (ОШ 5,716 95% ДИ 2,430–13,444, $p = 0,001$), со снижением СКФ (ОШ 0,982, 95% ДИ 0,968–0,997, $p = 0,015$) и при исходном наличии МФА (ОШ 3,358, 95% ДИ 2,046–5,513, $p < 0,001$). При многофакторном анализе статистическую значимость влияния на вероятность прогрессирования МФА сохранили исходное поражение нескольких артериальных регионов (ОШ 3,064, 95% ДИ 1,649–5,592, $p < 0,001$) и наличие перенесенного ранее ОНМК (ОШ 3,670, 95% ДИ 1,151–11,699, $p = 0,027$).

Выводы: Через год после КШ прогрессирование некоронарного атеросклероза отмечается у 6,5% пациентов. Факторами, ассоциированными с прогрессированием атеросклероза после КШ, являются перенесенное ранее ОНМК и исходное поражение нескольких артериальных бассейнов.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, коронарное шунтирование, прогрессирование, некоронарные артерии.

Multifocality and progression of non-coronary atherosclerosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting

A. V. Bezdenezhnykh, A. N. Sumin, Y. V. Kazachek, A. V. Osokina, Y. V. Bayrakova, N. V. Kondrikova, S. V. Ivanov, O. L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Abstract

Purpose: *To investigate the prevalence and progression of polyvascular disease (PolyVD) one year after coronary artery surgery (CABG).*

Patients and methods. *732 consecutive patients (586 males, 146 females, age median 59 yrs), underwent CABG. After One year after CABG 504 patients (391 men and 113 women) were succeeded to invite clinic for examination. Patients are divided into groups based on the preoperative amount of affected arterial beds: Group 1 (n = 243) – lesion of one region; Group 2 (n = 178) – lesion of two regions, group 3 (n = 83) – lesion of three or more arterial beds. Any stenosis of 30% or more, and non-cardiac vascular surgery previously carried were considered as an arterial bed lesion. The PolyVD diagnosis was considered in case of two or more affected regions detection. The progression of PolyVD was estimated.*

Results. *There was a trend to an increase in patients age with a raise of the number of affected beds ($p = 0.006$). Glomerular filtration rate (GFR) was lower in patients with PolyVD as before surgery ($p = 0,036$), and 1 year after it ($p = 0,041$). The logical trend of increasing the intima-media thickness with the number of affected arterial beds affected ($p < 0.001$) was revealed. Within 1 year after CABG PolyVD progression occurred in 33 (6.5%) patients. Progression of atherosclerosis was significantly more frequent in patients with PolyVD: the increase in non-coronary artery stenosis was detected in 0.8% of patients with lesions of the pool (group 1), at 10.1% and 15.7% of patients of groups 2 and 3, respectively ($p < 0,001$ when compared to group 1). In a univariate analysis, the likelihood of PolyVD progression increases in case of presence of history of stroke (OR 5.716, 95% CI 2.430–13.444, $p = 0.001$), with a decrease in GFR (OR 0.982, 95% CI 0.968–0.997, $p = 0.015$) and the preoperative PolyVD presence (OR 3.358, 95% CI 2.046–5.513, $p < 0.001$). In multivariate analysis, statistically significant effect on the probability of detecting the progression of IPA preserved defeat several arterial regions (OR 3.064, 95% CI 1.649–5.592, $p < 0.001$) and the presence of suffering a stroke earlier (OR 3.670, 95% CI 1.151–11.699, $p = 0.027$).*

Conclusions. *One year after CABG non-coronary atherosclerosis progression observed in 6.5% of patients. Factors influencing the likelihood of progression of atherosclerosis are stroke history and preoperative presence of PolyVD.*

Keywords: *multifocal atherosclerosis, coronary bypass surgery, progression, non-coronary artery.*

Введение

Атеросклероз – это хроническое системное заболевание, склонное к постоянному прогрессированию и имеющее сходные патогенетические механизмы независимо от локализации процесса. Учитывая системный характер патологии, предложен термин «мультифокальный атеросклероз» (МФА), под которым понимается гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов, определяющее тяжесть заболевания, затрудняющее выбор адекватной лечебной тактики и ставящее под сомнение оптимистичность прогноза [1]. В наших исследованиях показано, что наличие и менее выраженных стенозов (30% и более) в артериях дуги аорты и периферических артериях имеет неблагоприятное прогностическое значение при проспективном наблюдении больных с острым коронарным синдромом [2, 3] и после коронарного шунтирования (КШ) [4, 5]. Однако, несмотря на ряд исследований, данные о комплексной клинической оценке, а также диагностические подходы к выявлению МФА и его прогрессированию противоречивы и не систематизированы [4, 6]. Учитывая единые механизмы развития атеросклероза, можно предполагать, что

его прогрессирование, независимо от локализации, может быть опосредовано существующими нарушениями липидного обмена, воспалительным статусом [7].

При подготовке пациентов к открытой реваскуляризации миокарда необходимо выявление некоронарного атеросклероза для выбора оптимальной этапной оперативной коррекции с целью профилактики сердечно-сосудистых катастроф. В то же время предполагается, что системный воспалительный ответ, возникающий как реакция на агрессивное вмешательство (в первую очередь на искусственное кровообращение) может способствовать прогрессированию атеросклероза вследствие травмы у пациентов, перенесших КШ. Наиболее часто прогрессирование некоронарного атеросклероза оценивается по изменению толщины комплекса интима-медиа (КИМ), либо по изменению лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) у пациентов с периферическим атеросклерозом (ПА). Выборку же для анализа, как правило, составляют относительно здоровые лица, либо группы пациентов, объединенные одной патологией, но без сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9, 10, 11, 12]. Целью настоящего исследования стало изучение прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов с ИБС через 1 год после коронарного

шунтирования (КШ), а также выявление факторов, связанных с прогрессированием поражения вне-сердечных артерий.

Материал и методы

С 22 марта 2011 по 22 марта 2012 г. в НИИ КПССЗ проводился регистр коронарного шунтирования. Всего в Регистр были включены 732 последовательных пациента (586 мужчин и 146 женщин) в возрасте от 33 лет до 81 года (медиана возраста 59 лет), подвергшихся операции КШ в кардиохирургической клинике НИИ КПССЗ. У девяти из них в связи с тяжестью состояния или особенностью анатомии коронарного русла тактика пересмотрена с открытого вмешательства на чрескожное, двенадцати отказано в реваскуляризации миокарда. Через 1 год после проведенного вмешательства осуществлялась связь с оперированными пациентами. Контакт проводился по телефону, после чего пациент приглашался в центр исследования. При невозможности выйти на связь по телефону пациенту отправлялось письмо с контактными данными исследователей и приглашением для обследования. Таким образом, были приглашены 647 пациентов. Из 732 пациентов исходной выборки в послеоперационном периоде и в течение года после КШ умерло 37 пациентов. С 36 пациентами не удалось выйти на связь, 143 отказались от визита в центр, посетили центр исследования 504 человека (391 мужчин и 113 женщин) в возрасте от 33 до 77 лет.

Для окончательного анализа выборку из 504 пациентов разделили на группы в зависимости от количества пораженных артериальных бассейнов (коронарное русло, супрааортальные и периферические артерии). Учитывали стенозы артерий любой локализации от 30% и более. Бассейн также считался пораженным, если на нем ранее была проведена реваскуляризирующая процедура.

В зависимости от степени стенозов артерий всех больных разделили на следующие группы: группа 1 (n = 243) – наличие поражения только одного сосудистого бассейна; группа 2 (n = 178) – наличие поражения двух сосудистых бассейнов, группа 3 (n = 83) – поражение трех сосудистых бассейнов. Выделенные группы сопоставлены по основным демографическим, антропометрическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследования. Также в выделенных группах оценивалось прогрессирование атеросклероза в некоронарных артериях. По степени выраженности стенозов пациенты были подразделены на группы на основе индексов стенозов NASCET и ECST, разработанных в ходе рандомизированных исследований в США и Европе: <30% (малый стеноз); 30–49% (умеренный стеноз); 50–69% (выраженный стеноз);

70–99% (критический стеноз); окклюзия; отсутствие стенозов. Прогрессированием считался переход пациента из одной индексной группы в другую. Также группы сопоставлены по комбинированной точке – увеличение толщин КИМ и/или увеличение степени стеноза артерии. Увеличением толщины КИМ считался прирост на 0,1 мм и более.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты дали информированное согласие на участие в регистре.

Всем пациентам проводилось УЗ исследование супрааортальных и периферических артерий, коронарная ангиография. При необходимости для уточнения анатомических характеристик стеноза каротидного или периферического бассейна проводилась мультиспиральная компьютерная или селективная ангиография.

Степень каротидных, вертебральных, подключичных стенозов оценивали с помощью аппарата «Aloka 5500», дополнительно оценивали толщину комплекса интима-медиа (КИМ). При наличии стенозов некоронарных артерий более 60% они были верифицированы с помощью ангиографии во время проведения коронарной ангиографии.

Коронарную ангиографию выполняли с помощью ангиографических установок Innova 3100 (GE) и Artis (Siemens), оснащенных программой для проведения количественного анализа. Селективная ангиография артерий дуги аорты, артерий нижних конечностей проводилась при выявлении стенозов $\geq 50\%$ в этих артериальных бассейнах при доплеровском ультразвуковом обследовании.

Все ангиографические исследования выполняли по методике Сельдингера через феморальный или радиальный артериальный доступ. Коронарные артерии и артерии дуги аорты изучали в нескольких проекциях для лучшей визуализации поражений и возможности количественной оценки стенозов. Процент стенозов артерий определяли с помощью программы количественной оценки.

В пробе крови, взятой натощак, оценивали следующие показатели: уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина. Высчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Всем больным проводили эхокардиографию (аппарат «Aloka 5500»), в ходе которой оценивали фракцию выброса левого желудочка и размеры левого предсердия и желудочка.

Статистический анализ

Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0». Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей (Me[LQ;UQ]). Сравнение проводилось с использованием теста

Краскела-Уоллеса и последующим выявлением межгрупповых различий с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных и бинарных признаков применялся критерий χ^2 (хи-квадрат), с поправкой Йетса для малых выборок. Для решения проблемы множественных сравнений использована поправка Бонферрони. Таким образом, исходя из попарного сравнения трех групп, уровень критической значимости (p) был принят равным 0,017. Связь возможных факторов с вероятностью прогрессирования некоронарного атеросклероза и комбинированной конечной точкой оценивалась в модели логистической регрессии. В качестве предполагаемых предикторов приняты: пол, возраст, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения, сахарный диабет (СД), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности (ХС ЛПНП и ЛПВП соответ-

ственно), факт приема статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в течение года после КШ. Также в логистический регрессионный анализ включалось количество пораженных артериальных бассейнов. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций.

Результаты

В таблице 1 сопоставлены клинические и демографические показатели в трех выделенных группах. Отмечена четкая тенденция к увеличению возраста пациентов с большим количеством пораженных бассейнов ($p=0,006$). Группы не различались по распространенности артериальной гипертензии (АГ), СД, фибрилляции предсердий, а также по терапии статинами и ИАПФ на по-

Таблица 1. Исходные основные клинические и демографические характеристики групп сравнения

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=243)	Группа 2 (n=178)	Группа 3 (n=83)	p
Возраст (лет)	59,0 (54,0;64,0)	57,0 (53,0;63,0)	60,0 (55,0;65,0)*	62,0 (55,0;66,0)*	0,006
Мужчины (n, %)	391 (77,6)	186 (76,5)	136 (76,4)	69 (83,1)	0,414
ИМТ (кг/см²)	27,9 (25,2;31,2)	28,3 (25,3;31,6)	28,0 (25,8;30,4)	26,6 (24,2;29,6)**	0,012
ПИКС (n, %)	312 (61,9)	159 (65,4)	110 (61,8)	43 (51,8)	0,088
АГ (n, %)	444 (88,1)	207 (85,2)	162 (91,0)	75 (90,4)	0,149
ОНМК (n, %)	38 (7,5)	10 (4,1)	15 (8,4)*	13 (15,7)**	0,002
Сахарный диабет (n, %)	86 (17,1)	43 (17,7)	31 (17,4)	12 (14,5)	0,786
Курение (n, %)	170 (33,7)	66 (27,2)	67 (37,6)*	37 (44,6)*	0,006
Курение через 1 год после КШ (n, %)	94 (18,7)	41 (16,9)	35 (19,7)	18 (21,7)	0,568
Фибрилляция предсердий (n, %)	43 (8,5)	21 (8,6)	16 (9,1)	6 (7,3)	0,893
Исходное поражение БЦА (n, %)	200 (39,7)	0	117 (65,7)*	83 (100)**	<0,001
Исходное поражение ПА (n, %)	55 (10,9)	0	32 (17,9)*	23 (27,7)**	<0,001
ИАПФ (n, %)	383 (75,9)	185 (76,1)	132 (74,2)	66 (79,5)	0,637
Статины (n, %)	439 (87,1)	216 (88,9)	149 (83,7)	74 (89,2)	0,243

Примечания: * – $p < 0,017$ по сравнению с группой с поражением одного артериального бассейна, # – $p < 0,017$ по сравнению с группой с поражением двух артериальных бассейнов, ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АГ – артериальная гипертензия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, КШ – коронарное шунтирование, БЦА – брахиоцефальные артерии, ПА – периферические артерии, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

слеоперационном этапе. Пациенты с большим количеством пораженных артериальных регионов на дооперационном этапе чаще являлись курильщиками ($p=0,006$), однако через год после реваскуляризации миокарда во всех группах количество курильщиков уменьшилось и различия между группами нивелировались ($p=0,568$).

Индекс массы тела снижался по мере увеличения числа пораженных артериальных бассейнов

($p=0,012$). Наибольшим он был в группе с поражением одного сосудистого бассейна, существенно меньшим – при поражении двух и трех артериальных бассейнов. Частота ОНМК в анамнезе возрастала с увеличением тяжести поражения артериального русла ($p=0,002$).

Пациенты с МФА и без него имели сходное поражение коронарного русла (табл. 2), чаще у пациентов с поражением трех артериальных ре-

Таблица 2. Тяжесть поражения коронарного русла и перенесенные ранее вмешательства на артериях

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=243)	Группа 2 (n=178)	Группа 3 (n=83)	p
Ствол ЛКА $\geq 50\%$ (n, %)	110 (21,8)	61 (25,1)	38 (21,4)	11 (13,3)	0,077
Поражение 1 КА (n, %)	120 (23,8)	56 (23,1)	42 (23,6)	22 (26,5)	0,812
Поражение 2 КА (n, %)	141 (28,0)	76 (31,3)	48 (27,0)	17 (20,5)	0,156
Поражение 3 и более КА (n, %)	40,1	93 (38,3)	74 (41,6)	35 (42,2)	0,724
ЧКВ в анамнезе (n, %)	44 (8,7)	13 (5,4)	19 (10,7)	12 (14,5)*	0,021
ЧКВ по ОКС ранее (n, %)	31 (6,2)	9 (3,7)	15 (8,4)	7 (8,4)	0,088
КШ в анамнезе (n, %)	5 (0,99)	4 (1,7)	1 (0,6)	0	0,329

Примечания: * – $p < 0,017$ по сравнению с группой с поражением одного артериального бассейна, ЛКА – левая коронарная артерия, КА – коронарная артерия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ОКС – острый коронарный синдром, КШ – коронарное шунтирование.

гионов проводилось плановое ЧКВ по сравнению с пациентами без МФА ($p=0,007$). Лабораторные показатели липидного обмена были хуже у пациентов с МФА (табл. 3). Так уровень триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности был значимо выше в группе с поражением двух артериальных бассейнов, по сравнению с пациентами без МФА ($p=0,002$ и $p=0,008$, соответственно). Скорость клубочковой фильтрации была ниже у пациентов с МФА, как до операции, так и через 1 год после нее.

В то же время у пациентов с МФА были лучше показатели систолической функции левого желудочка (ЛЖ), по сравнению с лицами с изолированным поражением коронарных артерий. Выявлен закономерный тренд возрастания толщины КИМ с увеличением количества пораженных артериальных бассейнов (табл. 3).

При анализе интраоперационных характеристик пациентов выявлен достоверный тренд к возрастанию доли пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК), с увеличением количества пораженных артериальных регионов ($p=0,044$, Таблица 4). Однако межгрупповые различия не достигли требуемого уровня статистической значимости. Длительность ИК была наибольшей

в группе пациентов с двумя пораженными артериальными бассейнами, по сравнению с пациентами без МФА и с трехбассейновым поражением ($p=0,001$ и $p=0,016$). Также в группах с МФА большей была и общая длительность операции, видимо, это было связано с большим сочетанием с КШ вмешательством на брахиоцефальных артериях (табл. 4).

В течение 1 года после КШ прогрессирование МФА произошло у 33 (6,5%) пациентов (Рис. 1), комбинированная конечная точка выявлена у 77 (15,3%). Изменения толщины КИМ не достигли статистической значимости между группами, в то время как прогрессирование атеросклероза значимо чаще происходило у пациентов с поражением нескольких артериальных регионов. Так увеличение выраженности стенозов некоронарных артерий выявлено у 2 (0,8%) пациентов с поражением одного бассейна, в то время как у лиц с МФА увеличение степени стенозов выявлялось у 18 (10,1%) и 13 (15,7%) человек ($p < 0,001$). Получен достоверный тренд возрастания количества пациентов с комбинированной конечной точкой (Рис. 1). Однако межгрупповое сравнение выявило требуемый статистический уровень значимости только между пациентами с поражением одного и трех артериальных бассейнов ($p < 0,001$).

Таблица 3. Основные лабораторные и инструментальные данные

Показатель	Всего (n = 504)	Группа 1 (n = 243)	Группа 2 (n = 178)	Группа 3 (n = 83)	p
ОХС (ммоль/л)	4,9 (4,2;5,9)	4,9 (4,1;5,9)	5,1 (4,3;6,2)	4,9 (4,1;6,1)	0,180
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,0 (0,8;1,2)	1,0 (0,8;1,2)	0,9 (0,8;1,1)	1,1 (0,9;1,2)	0,235
ХС ЛПНП ммоль/л)	2,9 (2,3;3,7)	2,9 (2,2;3,6)	3,1 (2,5;3,8)*	3,0 (2,1;3,8)	0,034
ТАГ (моль/л)	1,7 (1,3;2,3)	1,6 (1,2;2,2)	1,9 (1,4;2,5)*	1,7 (1,2;2,3)	0,008
Исходная СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	89,8 (71,9;111,8)	83,1 (68,3;104,9)	77,7 (62,8;98,7)*	78,0 (64,8;99,9)	0,036
СКФ СКД-ЕРІ через 1 год после КШ (мл/мин/1,73 м ²)	81,9 (65,4;101,8)	93,9 (73,4;119,9)	87,2 (72,2;107,2)	88,0 (70,3;108,4)	0,041
КДР (см)	5,6 (5,2;6,0)	5,6 (5,2;6,2)	5,5 (5,2;6,1)	5,5 (5,2;6,0)	0,193
КСР (см)	3,8 (3,5;4,6)	3,9 (3,5;4,7)	3,8 (3,4;4,6)	3,7 (3,4;4,1)	0,016
КДО (мл)	155,0 (135,0;181,0)	160,0 (135,0;194,0)	151,0 (135,0;185,0)	154,0 (130,0;171,0)	0,077
КСО (мл)	62,0 (48,0;91,0)	66,0 (51,0;97,0)	61,0 (47,0;91,0)	58,0 (47,0;73,0)*	0,009
ЛП (см)	4,2 (3,9;4,5)	4,2 (3,9;4,5)	4,2 (3,9;4,5)	4,2 (3,8;4,5)	0,741
ФВ ЛЖ (%)	60,0 (50,0;64,0)	58,0 (50,0;63,0)	60,0 (50,0;64,0)	62,0 (58,0;65,0)*	0,002
Толщина КИМ (мм)	1,1 (1,0;1,2)	1,0 (0,9;1,2)	1,2 (1,0;1,3)*	1,2 (1,1;1,3)*#	<0,001

Примечания: * – $p < 0,017$ по сравнению с группой с поражением одного артериального бассейна, ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТАГ – триглицериды, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КИМ – комплекс интима – медиа.

При однофакторном анализе вероятность осложнений возрастала при наличии ОНМК в анамнезе, а также со снижением СКФ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ и при исходном наличии МФА (табл. 5). При многофакторном анализе статистическую значимость влияния на вероятность выявления прогрессирования МФА сохранили поражение нескольких артериальных регионов и наличие перенесенного ранее ОНМК.

Обсуждение

Основным результатом проведенного исследования стало выявление прогрессирования атеросклероза у 6,5 % пациентов с ИБС через один год после проведенного КШ. В многофакторном анализе предикторами выявления прогрессирования являлись наличие поражения нескольких артериальных бассейнов и перенесенное ранее ОНМК. Следует отметить небольшой процент выявления прогрессирования атеросклероза. По данным ряда исследований доля пациентов, у которых

произошло увеличение выраженности поражения некоронарных артерий, составляет 25–85% [11, 12], однако в этих работах длительность наблюдения была существенно больше. Вероятно, также на распространенность прогрессирования повлиял и подход к определению, как собственно МФА, так и его прогрессирования: если одни исследования усугублением атеросклеротического поражения считали увеличение КИМ [12, 13], то другие – увеличение выраженности атеросклеротических бляшек [6, 14]. Кроме того, ранее в наших работах обсуждалась проблема подхода к дефиниции МФА [4], очевидно, что и для обсуждения прогрессирования нужен унифицированный подход. Системность атеросклеротического процесса не вызывает сомнений, как не вызывает сомнений и общность его патофизиологических особенностей для любой локализации поражения. Однако большинство работ оценивает прогрессирование атеросклероза преимущественно по толщине КИМ [8, 9, 10] либо у пациентов с ПА делается акцент на ЛПИ [11, 12, 13, 15].

Таблица 4. Основные характеристики оперативного вмешательства

Показатель	Всего (n = 504)	Группа 1 (n = 243)	Группа 2 (n = 178)	Группа 3 (n = 83)	p
Операция с ИК (n, %)	448 (88,9)	210 (86,4)	158 (88,8)	80 (96,4)	0,044
Длительность ИК (мин)	95,0 (78,0;110,0)	94,0 (77,0;108,0)	98,0 (85,0;118,0)*	92,0 (75,0;107,0)#	0,003
Длительность операции (мин)	240,0 (204,0;273,0)	240,0 (198,0;264,0)	252,0 (204,0;300,0)*	249,0 (204,0;300,0)	0,002
Более 1 коронарного шунта (n, %)	413 (81,9)	189 (80,4)	150 (86,7)	74 (91,4)	0,038
Более 2 коронарных шунтов (n, %)	258 (51,2)	112 (47,7)	104 (60,1)	42 (51,9)*	0,044
Сочетание КШ с КЭЭ (n, %)	10 (1,9)	0	6 (3,4)*	4 (4,8)*	0,006
Сочетание КШ с реконструкцией МК (n, %)	3 (0,6)	2 (0,8)	0	1 (1,2)	0,407
Сочетание КШ с реконструкцией АК (n, %)	5 (0,9)	1 (0,4)	2 (1,1)	2 (2,4)	0,276
Сочетание КШ с реконструкцией ЛЖ (n, %)	20 (3,9)	9 (3,7)	11 (6,2)	0	0,056
Сочетание КШ с РЧА (n, %)	14 (2,8)	10 (4,1)	2 (1,1)	2 (2,4)	0,178

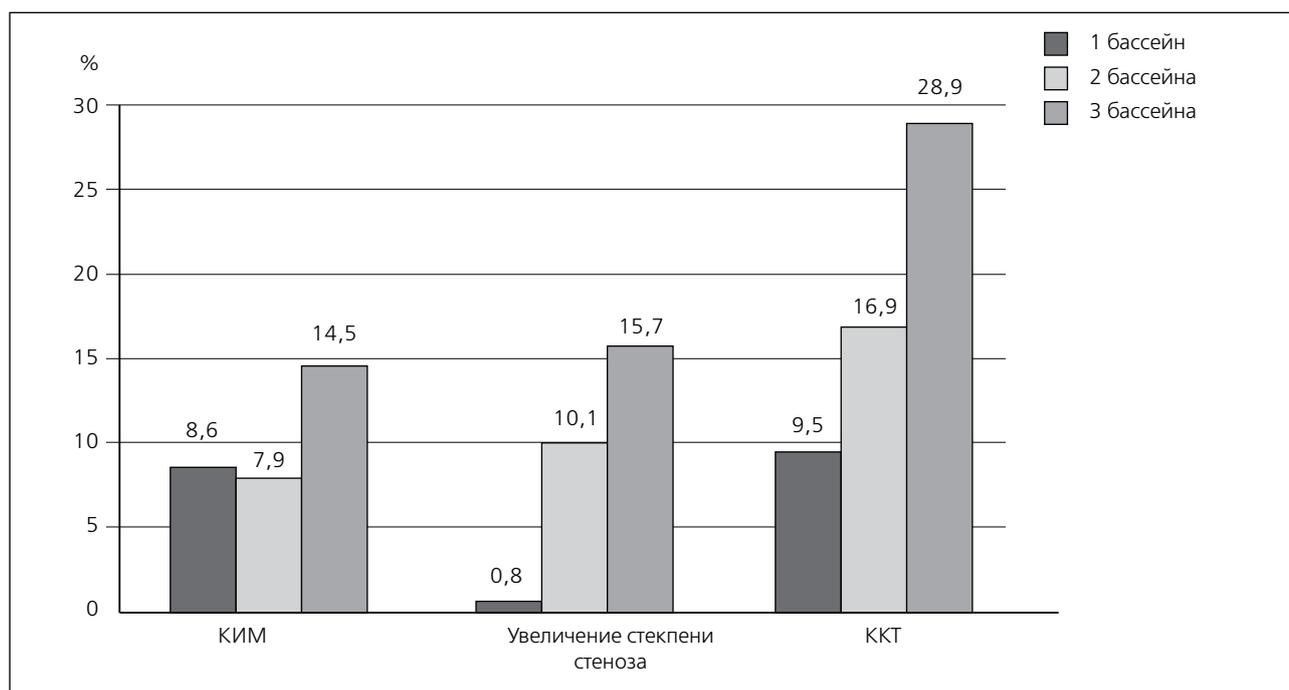
Примечания: * – $p < 0,017$ по сравнению с группой с поражением одного артериального бассейна, # – $p < 0,017$ по сравнению с группой с поражением двух артериальных бассейнов, ИК – искусственное кровообращение, КШ – коронарное шунтирование, КЭЭ – каротидная эндартерэктомия, МК – митральный клапан, АК – аортальный клапан, РЧА – радиочастотная абляция.

Очевидно, что исследование прогрессирования атеросклероза имеет свои особенности в отдельных подгруппах пациентов. Так среди больных СД 2 типа усугубление поражения некоронарных артерий достигает максимального значения 86% [11]. В течение 2,5 лет выявлены новые атеросклеротические бляшки в сонных артериях у 41,8% пациентов. В этом исследовании получены сходные результаты с настоящим анализом: предикторами прогрессирования атеросклеротических бляшек был ПА, исходное наличие бляшек, а также клиника перемежающей хромоты. При этом усугубление ПА выявляется реже, чем поражений сонных артерий. Так при наблюдении в течение 5 лет 2256 пациентов новые случаи ПА выявлены у 95 человек, что составило 4,3%, изменения ЛПИ более чем на 10% выявлены у 34% пациентов, при этом снижение произошло у 15%, а у 24% ЛПИ возрос. [12]. В недавно проведенном наблюдении пациентов с сахарным диабетом 2 типа, подвергшихся коронарному шунтированию, как и в настоящем исследовании, также произошел достаточно не-

большой прирост выявления новых случаев ПА – как для больных диабетом, так и для пациентов без нарушений углеводного обмена прогрессирование едва превысило 5% пациентов [16].

В нашем исследовании не было выявлено достоверного увеличения толщины КИМ в течение года в зависимости от количества пораженных артериальных бассейнов. Также достоверный тренд для комбинированной конечной точки обусловлен значимыми различиями между группами по увеличению выраженности стенозов некоронарных артерий. Прогрессирование атеросклероза традиционно изучается у практически здоровых лиц, и в качестве основного субстрата оценивается КИМ. Динамика этого показателя, которая выражается подчас в микрометрах, является основанием для выводов о прогрессировании поражения сонных артерий в зависимости от тех или иных факторов. Несмотря на удобство КИМ как маркера динамики атеросклероза, ценность данного показателя подвергается тщательному пересмотру. Так по результатам исследований рабочей группы PROG-IMT

Рис. 2В. Корреляция между САВИ и лабораторными/инструментальными показателями у пациентов с нарушениями углеводного обмена (n = 282)



Примечание: САВИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ИМТ – индекс массы тела, СКФ СКD-EPI – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

у 3,902 пациентов с СД из 21 популяционной когорты, при наблюдении в течение 3,6 лет не найдена связь между изменениями КИМ и сердечно-сосудистым риском. Среднее отношение рисков составило 1,22 (95% ДИ 1,12–1,33) на одно стандартное отклонение величины КИМ, в то же время отношение рисков для стандартного отклонения изменения КИМ было близко к единице 0,99 (0,91–1,08). В заключении исследователи не поддерживают оценку изменений КИМ как суррогатную конечную точку у диабетиков [17].

В то же время в исследовании MESA [14], после исключения из анализа пациентов с СД, значение КИМ, как в целом, так и выше 75 перцентиля не являлось предиктором сердечно-сосудистых событий. Наиболее значимым предиктором был коронарный кальций, оцененный при МСКТ (ОР 3,12, 95% ДИ 2,44–3,99, $p < 0,001$). Также риск возникновения сосудистых катастроф предсказывало наличие атеросклеротической бляшки в ОСА (ОР 1,61, 95% ДИ 1,17–2,21, $p = 0,003$) [14]. Таким образом, значимость КИМ в качестве прогностического инструмента подвергнута сомнению, поскольку низкая предсказательная ценность распространена с пациентов с СД на лиц без нарушений углеводного обмена.

Отчасти подобные заключения можно объяснить недостатками диагностических подходов к оценке значений КИМ. Так Randrianarisoa E. с соавт. на выборке из 801 пациента без сердечно-сосудистых

заболеваний предлагают новые нормальные значения толщины КИМ в зависимости от пола и возрастной категории пациентов. В отличие от традиционной верхней границы нормы 1 мм эти значения существенно ниже. По мнению авторов, этот предел при оценке риска у каждого пациента следует рассматривать как устаревший [18].

Вероятно, глубокое понимание роли КИМ, как при оценке прогрессирования атеросклероза, так и при определении клинической и прогностической значимости может меняться при использовании ультразвукового исследования высокого разрешения. Это будет способствовать уменьшению оператор-зависимости методики. Также необходим поиск новых неинвазивных показателей, оценка динамики которых, наряду с КИМ и ЛПИ позволит судить о прогрессировании атеросклеротического процесса. Таковыми могут являться толщина эпикардиального жира [19] или сердечно-сосудистый лодыжечный индекс [20].

Поскольку воспалительная природа атеросклеротического процесса на настоящий момент не вызывает сомнений, прогрессирование заболевания также оценивается по различным биологическим маркерам [8, 21, 22, 23]. Так у пациентов с периферическим атеросклерозом выявляется меньшая концентрация защитных ферментов – параксоназ в стенках артерий, по сравнению с сосудами здоровых людей [23]. Также существенное значения в прогрессировании атеросклероза играют

Таблица 5. Основные характеристики оперативного вмешательства

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Однофакторная логистическая регрессия			
Пол	1,079	0,456–2,550	0,863
Возраст	1,017	0,972–1,065	0,458
ИМТ	0,942	0,861–1,031	0,196
ОНМК в анамнезе	5,716	2,430–13,444	<0,001
Артериальная гипертензия	2,177	0,505–9,373	0,295
Курение до КШ	0,998	0,991–1,006	0,667
Курение после КШ	1,188	0,498–2,835	0,697
Сахарный диабет	0,654	0,223–1,917	0,438
ИК	0,949	0,549–1,640	0,850
Общий холестерин	1,123	0,892–1,413	0,323
ХС ЛПНП	1,206	0,870–1,671	0,259
ХС ЛПВП	0,944	0,359–2,481	0,906
ФВ ЛЖ	1,049	1,003–1,097	0,036
СФК СКД–ЕРІ до операции	0,982	0,968–0,997	0,015
СФК СКД–ЕРІ через 1 год	0,990	0,979–1,003	0,145
Прием статинов через 1 год после КШ	1,516	0,448–5,131	0,503
Прием ИАПФ через 1 год после КШ	1,150	0,534–2,478	0,721
Мультифокальный атеросклероз при учете стенозов $\geq 30\%$	3,358	2,046–5,513	<0,001
Многофакторная логистическая регрессия			
ОНМК в анамнезе	3,670	1,151–11,699	0,027
Мультифокальный атеросклероз при учете стенозов $\geq 30\%$	3,064	1,649–5,692	<0,001

Примечания: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ИК – искусственное кровообращение, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КШ – коронарное шунтирование, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

матриксные металлопротеиназы [24, 25], а при наблюдении в течение 5 лет низкий уровень адипонектина являлся предиктором увеличения КИМ [8].

Однако наряду с тонкими показателями воспалительного статуса интерес могут представлять и рутинные, определяемые в автоматическом режиме показатели. В работе Lappegard J. с соавт. исследовали изменения общей площади атеросклеротической бляшки в сонных артериях в зависимости от распределения ширины эритроцитов. В результате средний прирост площади составил от 5,6 мм² в первом до 6,7 мм² в третьем терциле значений распределения ширины эритроцитов

[26]. По сходному дизайну были исследованы взаимосвязи прогрессирования атеросклероза и другого показателя автоматического общего анализа крови – распределения ширины тромбоцитов [27]. В этой работе были использованы сходные с настоящим исследованием принципы оценки тяжести атеросклероза. Холестерин липопротеидов низкой плотности и распределение ширины тромбоцитов были независимыми предикторами тяжести поражения каротидного бассейна.

Необходимость системного подхода к пациенту с атеросклерозом любой локализации обусловлена не только проблемой обобщения представлений

о прогрессировании, но и о вмешательствах, способных остановить прогрессирование болезни. Так возможность уменьшения прогрессирования атеросклероза продемонстрирована для пациентов с сахарным диабетом, получавшим ингибитор дипептидилпептидазы-4 алоглиптин [28]. Также у этой категории пациентов при интенсивном контроле гликемии, показателей липидного спектра и артериального давления в течение двух лет среднее значение толщины КИМ уменьшилось [9]. Также тщательный контроль АД может иметь дополнительную цель в виде снижения прогрессирования атеросклероза, поскольку систолическое или диастолическое АД являются предикторами увеличения КИМ [29, 30, 31]. Учитывая воспалительный генез атеросклероза, большие надежды возложены на применение в клинической практике иммуномодулирующей терапии атеросклероза [32]. Подтверждением может служить и тот факт, что рутинная индукция иммуносупрессии базиликсимабом при трансплантации сердца позволяет замедлить рост интимы в сосудах аллографта [33]. Дополнить эффект медикаментозной терапии может физическая активность пациентов. Несмотря на то, что характеристики трудовой деятельности мало влияют на прогрессирование атеросклеротического процесса [15, 34], лучший функциональный статус связан с меньшим прогрессированием как коронарного [35] так и периферического атеросклероза. Таким образом, у пациентов с МФА целесообразность физических тренировок обосновывается не только реабилитационным эффектом, но и возможностью замедлить прогрессирование заболевания.

В 2001 г. было инициировано многоцентровое исследование MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), в котором планировалось десятилетнее наблюдение 6500 пациентов с выявлением

у них факторов, влияющих на течение атеросклеротического процесса [36]. На настоящий момент после более чем десятилетнего наблюдения имеется уже несколько десятков публикаций, характеризующих течение, прогрессирование атеросклероза, его связи с трудовыми характеристиками участников, их этнической принадлежностью. В России уже опубликованы результаты первичного анализа данных эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [37]. Возможно, последующий анализ при достаточно длительном наблюдении позволит глубже понять особенности атеросклероза в России.

Заключение

Через год после КШ прогрессирование некоронарного атеросклероза, оцененное по изменению выраженности стенозов артерий, отмечается у 6,5% пациентов, увеличение толщины КИМ – у 9,3%. Факторами, влияющими на вероятность прогрессирования атеросклероза, являются перенесенное ранее ОНМК и исходное поражение нескольких артериальных бассейнов. Значение КИМ как маркера усугубления атеросклеротического процесса на данный момент является предметом дискуссии, в связи с чем необходимо дальнейшее формирование единых подходов к выявлению МФА и его прогрессирования для оптимизации стратегии лечения атеросклеротического поражения.

Финансовая поддержка и конфликт интересов

Финансирование проведения данного исследования осуществлялось НИИ КПССЗ. Все авторы являются сотрудниками НИИ КПССЗ. Конфликт интересов не заявлен.

Список литературы

1. Bokerija L.A., Buharin V.A., Rabotnikov V.S., Alshibaja M.D. Surgical treatment of coronary heart disease patients with lesions of brachiocephalic arteries. Moscow, PA: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; 2006:101–36. Russian (Бокерия Л.А., Бухарин В.А., Работников В.С., Алишбая М. Д. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий. Москва, Изд-во ИЦССХ; 2006:101–36).
2. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Detection of latent coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. Is there any reason? Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2012;1:12–6. Russian (Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012;1:12–6)
3. Barbarash L.S., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Barbarash L.S. Prevalence and clinical significance of multifocal atherosclerosis in patients with myocardial infarction and ST-segment elevation. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2010;3(5):31–6. Russian (Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараш Л.С. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010;3(5):31–6).
4. Barbarash L.S., Sumin A.N., Bezdenezhnykh A.V., Zbuchkova E.A., Barbarash O.L. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013;3:4–11. Russian (Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Безденежных А.В., Жучкова Е.А., Барбараш О.Л. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;3:4–11).

5. Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Risk factors major cardiovascular events in the long term coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease in the presence of type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;6(122):30-7. Russian (Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., С.В. Иванов, Барбараш О.Л. Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2015;6(122):30-7).
6. Kashtalov V.V., Barbarash O.L., Kolomytseva I.S., Volykova M.A., Shibanova I.A., Zykov M.V., Sizova I.N. Progressive multifocal atherosclerosis after myocardial infarction. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2013;3(6):23-8. Russian (Кашталов В.В., Барбараш О.Л., Коломыцева И.С., Волькова М.А., Шибанова И.А., Зыков М.В., Сизова И.Н. Прогрессирование мультифокального атеросклероза после инфаркта миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;3(6):23-8).
7. Zimmermann A., Semner S., Eckstein H.H., Pelisek J. Histomorphological evaluation of atherosclerotic lesions in patients with peripheral artery occlusive disease. *Adv Med Sci*. 2015;60(2):236-9.
8. Hui E., Xu A., Chow W.S., Lee P.C., Fong C.H., Cheung S.C., Tse H.F., Chau M.T., Cheung B.M., Lam K.S. Hypoadiponectinemia as an independent predictor for the progression of carotid atherosclerosis: a 5-year prospective study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(10):517-22.
9. Tripathi N.J., Narath S.H., Eder M., Pieber T.R., Wascher T.C., Sourij H. Multiple risk factor intervention reduces carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:95. Kozakova M., Palombo C., Morizzo C., Huijlund K., Hatunic M., Balkau B., Nilsson P.M., Ferrannini E., on behalf of the RISC Investigators. Obesity and carotid artery remodeling. *Nutr Diabetes*. 2015;5:e177.
10. Bosevski M., Stojanovska L. Progression of carotid-artery disease in type 2 diabetic patients: a cohort prospective study. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:549-53.
11. Alzamora M.T., Forüs R., Pera G., Baena-Duez J.M., Heras A., Sorribes M., Valverde M., Mucoz L., Mundet X., Torón P. Incidence of peripheral arterial disease in the ARTPER population cohort after 5 years of follow-up. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):8.
12. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., Hirsch A.T., Goto S., Maboney E.M., Wilson P.W., Alberts M.J., D'Agostino R., Liao C.S., Mas J.L., Rutherford J., Smith S.C. Jr., Salette G., Contant C.F., Massaro J.M., Steg P.G.; REACH Registry Investigators. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350-7.
13. Gepner A.D., Young R., Delaney J.A., Tattersall M.C., Blaha M.J., Post W.S., Gottesman R.F., Kronmal R., Budoff M.J., Burke G.L., Folsom A.R., Liu K., Kaufman J., Stein J.H.. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1). pii: e002262.
14. Delaney J.A., Jensen N.E., Criqui M.H., Whitt-Glover M.C., Lima J.A., Allison M.A. The association between physical activity and both incident coronary artery calcification and ankle brachial index progression: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013; 230(2):278-83.
15. Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Peripheral atherosclerosis, diabetes and long-term results of coronary artery bypass grafting. *Creative cardiology*. 2014;4:5-17. Russian (Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Периферический атеросклероз, сахарный диабет и отдаленные результаты коронарного шунтирования. *Креативная кардиология*. 2014;4:5-17).
16. Lorenz M.W., Price J.F., Robertson C., Bots M.L., Polak J.F., Poppert H., Kavousi M., Durr M., Stensland E., Ducimetiere P., Ronkainen K., Kiechl S., Sitzer M., Rundek T., Lind L., Liu J., Bergström G., Grigore L., Bokemark L., Frieri A., Yanez D., Bickel H., Ikram M.A., Völzke H., Jobnsen S.H., Empina J.P., Tuomainen T.P., Willeit P., Steinmetz H., Desvarieux M., Xie W., Schmidt C., Norata G.D., Suarez C., Sander D., Hofman A., Schminke U., Mathiesen E., Plichart M., Kaubanen J., Willeit J., Sacco R.L., McLachlan S., Zhao D., Fagerberg B., Catapano A.L., Gabriel R., Franco O.H., Vylbyl A., Scheckenbach F., Pflug A., Gao L., Thompson S.G. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: results from the PROG-IMT collaboration. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1921-9.
17. Randrianarisoa E., Rietig R., Jacob S., Blumenstock G., Haering H.U., Rittig K., Balletschofer B. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery--an update following a novel risk factor profiling. *Vasa*. 2015;44(6):444-50.
18. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Ott A.V., Gritsenko O.V. The relationship of epicardial obesity and a number of metabolic risk factors with index prevalence of coronary atherosclerosis. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2015;14(2):35-40. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Отт А.В., Гриценко О.В. Взаимосвязь эпикардального ожирения и ряда метаболических факторов риска с индексом распространенности коронарного атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):35-40).
19. Sumin A.N., Shcheglova A.V., Bashtanova T.B., Barbarash O.L. Influence of abnormal cardio-ankle vascular index on annual results of coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2015; 14 (3): 18-24. Russian (Сумин А.Н., Щеглова А.В., Баштанова Т.Б., Барбараш О.Л. Влияние патологического сердечно-лодыжечного сосудистого индекса на годовые результаты коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14 (3):18-24).
20. Pavlunina T.O., Shivalova J.A., Kaminnaja V.I., Kaznacheeva E.I., Tutunov V. S., Margieva O.V., Kaminnyy A. I. Association of interleukin-6 and high-density lipoprotein cholesterol with the severity of the atherosclerotic lesions

- of the coronary arteries. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2013;4(12):57–61. Russian (Павлунина Т.О., Шувалова Ю.А., Каминная В.И., Казначеева Е.И., Тутунов В. С., Маргиева О. В., Каминный А. И. Ассоциация уровней интерлейкина-6 и холестерина липопротеидов высокой плотности с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;4(12):57–61).
21. Belokopytova IS, Moskalec OV, Paleev FN, Zotova O.V. Diagnostic value dissolved adhesion molecules ICAM-1 and iCAM-1 in ischemic heart disease. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2013;4(12):62–5. Russian (Белокопытова И.С., Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Зотова О.В. Диагностическое значение растворимых молекул адгезии sICAM-1 и vICAM-1 при ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;4(12):62–5).
 22. Hernández-Aguilera A, Sepúlveda J, Rodríguez-Gallego E, Guirro M, García-Heredia A, Cabrú N, Luciano-Mateo F, Fort-Gallifa I, Martín-Paredero V, Joven J, Camps J. Immunohistochemical analysis of paraoxonases and chemokines in arteries of patients with peripheral artery disease. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):11323–38.
 23. Di Gregoli K, George S.J, Jackson C.L, Newby A.C, Johnson J.L. Differential effects of tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 on atherosclerosis and monocyte/macrophage invasion. *Cardiovasc Res*. 2016;109(2):318–30.
 24. Ra i S, Rebi D, Hasi S, Ra i I, Deli arac M. Influence of Malondialdehyde and Matrix Metalloproteinase-9 on Progression of Carotid Atherosclerosis in Chronic Renal Disease with Cardiometabolic Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:614357.
 25. Lappegerd J, Ellingsen T.S, Vik A, Skjelbakken T, Brox J, Mathiesen E.B, Johnsen S.H, Brækkan S.K, Hansen J.B. Red cell distribution width and carotid atherosclerosis progression. *The Tromso Study. Thromb Haemost*. 2015;113(3):649–54.
 26. Adam G, Kocak E, Cizkan A, Re orlu M, 3 nar C, Bozkaya H, Kurt T, Altun B, en H.M, Akbal A, Bozkurt N, Sazar M. Evaluation of platelet distribution width and mean platelet volume in patients with carotid artery stenosis. *Angiology*. 2015;66(4):375–8.
 27. Mita T, Katakami N, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T, Shiraiwa T, Kosugi K, Umayahara Y, Yamamoto T, Yokoyama H, Kuribayashi N, Jinouchi H, Gosho M, Shimomura I, Watada H.; Collaborators on the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A) Trial. Collaborators on the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A) Trial. Alogliptin, a Di peptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care*. 2016;39(1):139–48.
 28. Song H, Liu Z, Zhao Y, Ye L, Lu F, Zhang H, Diao Y, Xu J. Reducing Visit-To-Visit Variability in Systolic Blood Pressure for Improving the Progression of Carotid Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction in Patients with Hypertension Management. *Iran J Public Health*. 2014;43(6):722–35.
 29. Xie W, Liu J, Wang W, Wang M, Li Y, Sun J, Liu J, Qi Y, Zhao F, Zhao D. Five-year change in systolic blood pressure is independently associated with carotid atherosclerosis progression: a population-based cohort study. *Hypertens Res*. 2014;37(10):960–5.
 30. Rosvall M, Persson M, Цstling G, Nilsson P.M, Melander O, Hedblad B, Engström G. Risk factors for the progression of carotid intima-media thickness over a 16-year follow-up period: the Malmö Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):615–21.
 31. Le Borgne M, Caligiuri G, Nicoletti A. Once Upon a Time: The Adaptive Immune Response in Atherosclerosis-a Fairy Tale No More. *Mol Med*. 2015;21 Suppl 1:S13–8.
 32. Wang R, Moura LA, Lopes S.V., Costa F.D., Souza Filho N.F., Fernandes T.L., Salvatti N.B., Faria-Neto J.R. Reduced progression of cardiac allograft vasculopathy with routine use of induction therapy with basiliximab. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):176–83.
 33. Fujishiro K, Diez Roux A.V., Landsbergis P., Kaufman J.D., Korcarz C.E., Stein J.H. Occupational characteristics and the progression of carotid artery intima-media thickness and plaque over 9 years: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Occup Environ Med*. 2015;72(10):690–8.
 34. Sung J, Cho S.J, Choe YH, Yoo S, Woo KG, Choi YH, Hong KP. Relationship between aerobic fitness and progression of coronary atherosclerosis. *Heart Vessels*. 2015[Epub ahead of print].
 35. Bild D.E., Bluemke D.A. Burke G.L. Detrano R., Diez Roux A.V., Folsom A.R., Greenland P., Jacob D.R., Kronmal R., Liu K., Nelson J.C., O'Leary D., Saad M.F., Shea S., Szklo M., Tracy R.P. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002;156(9):871–81.
 36. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Y., Zbernakova Y.V., Il'in V.A., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov E.V., Nedogoda S.V., Oschepkova E.V., Romanchuk S.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Deev A.D., Shalnova S.A., Chazova I.E., Sbylyakhto E.V., Boytsov S.A. The prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013. Results of the study ESSE-RF. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(6): 4–11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков Э.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6): 4–11).