

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бутхашвили Манана Иосифовна

**Влияние высокодозной терапии статинами на морфологическое
состояние венозных шунтов, уровень гомоцистеина и суммарное содержание
оксидов азота при коронарном шунтировании**

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Панов Алексей Владимирович

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ (обзор литературы)	13
1.1 ХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИБС	13
1.1.1 Место коронарного шунтирования в лечении больных ишемической болезнью сердца	13
1.1.2 Ранние осложнения коронарного шунтирования	17
1.1.3 Отдаленные результаты коронарного шунтирования	18
1.2 ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА	21
1.2.1 Место статинов у пациентов с ишемической болезнью сердца	21
1.2.2 Влияние статинов на непосредственные результаты коронарного шунтирования	25
1.2.3 Длительное применение статинов после коронарного шунтирования ...	29
1.3 ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА РЕПЕРФУЗИЮ МИОКАРДА ПРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА	33
1.3.1 Феномен ишемии-реперфузии при реваскуляризации миокарда	33
1.3.2 Влияние статинов на окислительно-восстановительный статус организма	35
1.3.3 Влияние статинов на содержание оксида азота и гомоцистеина как потенциальная мишень предупреждения реперфузионных осложнений при коронарном шунтировании	37
1.4 ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ВЕНОЗНОГО ШУНТА	40
1.4.1 Основные патогенетические механизмы несостоятельности венозного шунта	40

1.4.2 Мевалонатный путь образования холестерина и плеiotропные эффекты статинов	41
1.4.3 Статины и функциональная активность эндотелия венозных шунтов ...	42
1.4.4 Статины и вазоспазм/острый тромбоз венозных шунтов	43
1.4.5 Статины и гиперплазия интимы венозных шунтов	44
1.4.6 Статины и сосудистое воспаление венозных шунтов.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	47
2.2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.3 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.3.1 Забор материала	52
2.3.2 Методика определения окислов азота	53
2.3.3 Методика определения общего гомоцистеина.....	53
2.3.4 Методика определения липидного спектра сыворотки крови	53
2.3.5 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование	54
2.3.6. Методика проведения стресс-эхокардиографии.....	55
2.3.7 Методика выполнения коронароангиографии	56
2.4 СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ	57
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ РЕЭСКАЛАЦИИ ДОЗЫ АТОРВАСТАТИНА ПЕРЕД КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА СУММАРНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОКСИДОВ АЗОТА И УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА	58
3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЭСКАЛАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ	58
3.2 ВЛИЯНИЕ РЕЭСКАЛАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА СУММАРНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОКСИДОВ АЗОТА	62
3.3 ВЛИЯНИЕ РЕЭСКАЛАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА	64
3.4 ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО КОРОНАРНОГО	

ШУНТИРОВАНИЯ	64
ГЛАВА 4. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ, ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЕНОЗНЫХ ШУНТОВ ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ	67
4.1 ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ.....	67
4.2 ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕНОЗНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ	69
4.3 АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	74
4.4 СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ С МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ВЕНОЗНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ	80
4.5 ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	84
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Ведущим методом инвазивного лечения ишемической болезни сердца (ИБС) в современной медицине является коронарное шунтирование (КШ). Хирургическое вмешательство содействует снижению или полному устранению болевого синдрома, что оказывает влияние на качество жизни, а также увеличивает ее общую продолжительность. Однако, вследствие окклюдизирующих процессов в сформированных аортокоронарных и маммарно-коронарных анастомозах, прогрессирования атеросклеротического поражения нативных нешунтированных коронарных артерий, у больных в послеоперационном периоде сохраняется риск развития рецидива симптоматики ИБС [9]. Наиболее частая причина рецидива – изменения венозных шунтов. Уже в первый месяц после операции подвергаются окклюзии около 10% шунтов, в течение первого года – еще 10%, на протяжении последующих лет – еще 25%. Согласно статистическим данным, через 10 лет после операции первоначальная проходимость остается только в 45% случаях применения аутовенозных шунтов [67]. Подобные патологические изменения принято называть «болезнями венозного шунта». Речь идет о состоянии венозного шунта после операции, когда можно наблюдать определенную динамику патологических процессов: развитие тромбоза, гиперплазии интимы и, наконец, атеросклеротическое поражение шунта [195].

Снижению опасности развития сердечно-сосудистых заболеваний способствует прием пациентами ингибиторов ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаз) или, так называемых, статинов. Согласно рекомендациям АСС/АНА от 2018 года [27], в первую очередь, это относится к пациентам после реваскуляризации миокарда, которые нуждаются в применении, преимущественно, двух видов статинов: розувастатина в дозах 20-40 мг и

аторвастатина в дозах 40-80 мг в сутки.

Общеизвестно влияние статинов на закономерности атеросклеротического процесса в шунтирующем материале. Кроме того, в исследовании JUPITER у пациентов, леченных розувастатином, установлена достоверное снижение риска развития спровоцированных тромбоэмболических осложнений [131]. По результатам исследований *in vitro*, установлена способность статинов снижать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК). Показано, что регуляция процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток ассоциирована с экспрессией эндотелиальной NO-оксидазы [165]. В итоге можно сделать вывод, что статины потенциально способны предупреждать тромботические, пролиферативные и атеросклеротические процессы в венозных шунтах, обеспечивая позитивные действия в отношении отдаленных результатов КШ.

Помимо потенциальной способности статинов улучшать отдаленные результаты хирургической реваскуляризации миокарда, имеются свидетельства их положительного действия в отношении ближайших исходов КШ. Согласно данным недавнего мета-анализа, в котором приняли участие более 30 тысяч пациентов, перенесших КШ и принимавших до операции статины, в течение 30 дней послеоперационного периода опасность летального исхода снизилась на 28% [164]. Эти факты дают возможность предполагать, что на первых этапах реабилитации после КШ значимость кардиопротективных эффектов статинов более актуальна, чем их гиполипидемическое действие. Данные литературы этот факт связывают с дополнительными плеiotропными возможностями статинов. Согласно результатам ряда исследований, обнаружена способность статинов оказывать воздействие на ряд ключевых факторов, определяющих развитие сосудистой дисфункции, таких как эндотелиальный оксид азота (NO), эндотелин, металлопротеиназы и ингибиторы активатора плазминогена [63]. Снижая ингибирующее действие окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) на

фермент NO-синтазу, статины могут стимулировать синтез эндотелиальной NO.

Согласно некоторым клинико-экспериментальным данным, при длительном приеме статинов их плейотропные свойства могут снижаться [138,65]. С этих позиций, в настоящее время в рентгенэндоваскулярных отделениях получает распространение метод «резкалации» дозы статинов («acute statin recapture therapy»), когда с целью предотвращения утраты плейотропных эффектов и, в конечном итоге, ослабления феномена ишемии-реперфузии, доза препарата, принимаемого пациентами перед реваскуляризацией миокарда, резко увеличивается. В исследовании ARMYDA-RECAPTURE показано, что высокодозная терапия статинами на фоне умеренного постоянного приема препаратов этой группы снижает риск сердечно-сосудистых осложнений с 9,4% до 3,7%. В исследовании приняли участие пациенты со стабильной формой ИБС, которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST [58]. По полученным результатам, авторы исследования пришли к выводу о наличии липиднезависимого кардиопротективного эффекта острого наращивания высокой дозы статинов. С другой стороны, эффективность и безопасность резкалационной терапии статинами при КШ остается практически неизученной.

Государственные программы, направленные на создание современных региональных и федеральных сердечно-сосудистых центров, способных реализовывать современные методики в области здравоохранения, рост объемов финансирования подобных операций позволили значительно увеличить число пациентов, подвергаемых КШ в нашей стране. Таким образом, доступность и широкое распространение возможностей хирургической реваскуляризации миокарда определяет поиск новых способов повышения эффективности и безопасности данного вида высокотехнологичной медицинской помощи.

Цель исследования

Определить возможность улучшения исходов коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца при использовании высокодозной терапии статинами на основании оценки ее влияния на морфологические особенности венозных шунтов и метаболические маркеры эндотелиальной дисфункции.

Задачи исследования

1. Выявить клинико-лабораторные особенности применения реэскалационной терапии аторвастатином у пациентов ишемической болезнью сердца непосредственно перед плановым коронарным шунтированием.
2. Определить влияние реэскалационной терапии аторвастатином на уровень гомоцистеина и суммарное содержание оксидов азота в плазме крови при коронарном шунтировании.
3. Изучить влияние высокодозной терапии розувастатином на морфологическое состояние большой подкожной вены и активность пролиферативных процессов.
4. Оценить гиполипидемический эффект розувастатина в высокой дозе и его переносимость при длительном применении у пациентов ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования.
5. Проанализировать отдаленные результаты хирургической реваскуляризации миокарда, зависимость от исходных морфологических характеристик венозных трансплантатов и применения высокодозной терапии розувастатином.

Научная новизна

В большой подкожной вене больных ишемической болезнью сердца, получающих низкодозовую терапию статинами, в большинстве случаев выявлены гиперплазия интимы и дистрофия гладкомышечных клеток, лимфоцитарная инфильтрация меди и адвентиции, флебосклероз, выраженный апоптоз эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток.

Показано, что реэскалационная терапии аторвастатином (применение в дозах 80 мг за 12 часов и 80 мг за 2 часа до планового коронарного шунтирования у больных, ранее принимавших препарат 20 мг/сутки не менее 30 дней) не приводит к дополнительным нежелательным периоперационным эффектам, включая повышение уровня печеночных ферментов и креатинфосфокиназы в крови, а также уменьшает уровни суммарного содержания окислов азота и гомоцистеина.

Выявлено, что назначение высокодозной терапии розувастатином у больных с ишемической болезнью сердца перед коронарным шунтированием, принимающих ранее симвастатин 20 мг/сутки, хорошо переносится и сопровождается снижением степени гиперплазии интимы и меди венозных трансплантатов. Установлено, что рецидив клиники стенокардии через 12 месяцев после коронарного шунтирования ассоциирован с исходным морфологическим состоянием венозного шунта.

Практическая значимость работы

Установление взаимосвязи между морфологическими изменениями большой подкожной вены и результатами коронарного шунтирования определяет возможность выделения пациентов высокого риска рецидива симптоматики ишемической болезни сердца после оперативного лечения с целью

интенсификации мероприятий по вторичной профилактике.

Сдвиг в содержании суммарного содержания окислов азота и уровня гомоцистеина в плазме крови свидетельствует о положительном влиянии острого применения высокой дозы аторвастатина на метаболизм в тканях на фоне их хронического приема в умеренных дозах и позволяет предполагать благоприятный эффект подобного приема в отношении ближайших исходов хирургической реваскуляризации миокарда.

Выявленное уменьшение степени пролиферации интимы и меди венозных трансплантатов на фоне высокодозной терапии розувастатином при ее хорошей переносимости, определяет целесообразность применения данного подхода для улучшения отдаленных исходов оперативного лечения.

Методология и методы исследования

Спектр использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования больных кардиологического профиля. Были применены современные методы статистической обработки данных, отвечающие поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

У больных ИБС выявляются признаки васкулопатии большой подкожной вены, проявляющейся гиперплазией интимы, дистрофией гладкомышечных клеток, лимфоцитарной инфильтрацией меди и адвентиции, флебосклерозом и выраженным апоптозом эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток.

Реэскалационная терапия аторвастатином у больных, ранее принимавших статины, приводит к значимым сдвигам метаболических маркеров, участвующих в

патогенетических механизмах прогрессирования эндотелиальной дисфункции, и не сопровождается нежелательными клинико-лабораторными проявлениями.

Высокодозная терапия розувастатином уменьшает десквамацию эндотелия интимы, снижает число слоев гладкомышечных клеток меди, оказывает антипролиферативное действие в эндотелиальных и гладкомышечных клетках в участках большой подкожной вены, используемых для аорто-коронарного анастомоза. Длительная терапия высокими дозами розувастатина хорошо переносится и ассоциирована с улучшением исходов коронарного шунтирования.

Апробация результатов исследования и публикации

Результаты диссертационной работы представлены на 6, 7 и 8-й Санкт-Петербургских школах (с международным участием) по диагностике и лечению атеросклероза (Санкт-Петербург, 2016, 2017, 2018), научно-практической конференции с международным участием «Профилактическая кардиология» (Москва, 2016), V Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2016), международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2017), XI и XII международных конгрессах «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2016, 2017).

Результаты исследования внедрены в учебную и лечебную деятельность ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУЗ «Клиническая больница №122 имени Л.Г.Соколова» Федерального Медико-Биологического агентства.

Результаты диссертационной работы включены в отчет о научно-исследовательской работе ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме государственного задания на 2015-2017 гг. «Разработка методов этапной реабилитации и критериев эффективности снижения риска повторных коронарных событий у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда».

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из них: 3 полнотекстовые статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ, 4 тезиса.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, диагностический и лечебный процесс поликлиники ФГБУЗ «Клиническая больница №122 имени Л.Г.Соколова» Федерального Медико-Биологического агентства.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 124 машинописных листах, иллюстрированных 11 рисунками, 18 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, дискуссии, выводов и практических рекомендаций. Список литературы состоит из 179 источников, в том числе 21 отечественного и 158 иностранных.

ГЛАВА 1. ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ (обзор литературы)

1.1 ХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИБС

1.1.1 Место коронарного шунтирования в лечении больных ишемической болезнью сердца

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей проблемой современной медицины. Актуальность этой проблемы для здравоохранения обусловлена широкой распространенностью, высоким показателем смертности и инвалидизации, значительными социально-экономическими потерями, которые влияют на трудовой потенциал страны. В России, начиная с 1970-х годов, более половины смертей обусловлены болезнями системы кровообращения. В отдельные периоды (2007-2008 гг) по данным Росстата, доля умерших от этих заболеваний достигала 57%, некоторое снижение отмечается в последние пять лет (50,1% в 2014 г) [3].

Среди болезней сердечно-сосудистой системы выделяется, прежде всего, ИБС, которая является одной из основных причин смертности по данным ВОЗ. В индустриально развитых странах именно ИБС занимает лидирующие позиции среди заболеваемости и причин смертности населения. Даже учитывая положительную динамику в профилактике и лечении ИБС, полученную в последнее десятилетие, по прогнозам ВОЗ к 2020 году примерно 36% смертей будет приходиться на долю ИБС.

В основе патогенеза ИБС лежит нарушение баланса между реальным кровоснабжением миокарда и его потребностями в кровоснабжении. Медикаментозные методы лечения ИБС направлены, главным образом, на снижение потребления миокардом кислорода и, следовательно, на выравнивание дисбаланса между его доставкой и потреблением. В отличие от этого, хирургические методы лечения ИБС и реваскуляризация миокарда имеют своей целью прямое увеличение коронарного кровотока – эта цель может быть достигнута двумя путями:

- 1) шунтированием коронарных артерий, когда выполняется операция аортокоронарного и/или маммарокоронарного шунтирования (МКШ);
- 2) чрескожными коронарными вмешательствами или ангиопластикой коронарных артерий, как правило, с их стентированием, направленными непосредственно на область сужения коронарного сосуда [149].

КШ – операция, позволяющая восстановить кровоток в артериях сердца путём обхода места сужения коронарного сосуда с помощью шунтов. Сердечно-сосудистая хирургия, как направление общей хирургии, начала зарождаться ещё в XIX веке. У её истоков стояли великие Н.И.Пирогов и Ж.-Д.Ларрей, выполнившие первые вмешательства на сосудах и перикарде [20]. Подлинную историю сосудистой хирургии следует датировать самым началом XX века, когда в 1902 г французский хирург А.Каррель разработал удобный и надежный способ соединения кровеносных сосудов — сосудистый шов конец в конец с использованием специальных («ситуационных») нитей. Использование сосудистого шва сразу же позволило проводить успешные трансплантации органов с сохранением кровообращения, сначала в эксперименте, а затем и в клинической практике [39].

В начале XX столетия появился ряд важных исследований отечественных хирургов, посвященных сосудистому шву и пластике сосудов. В России в период 1902—1913 гг сформировались крупные школы сосудистой хирургии. В 50-60-е

годы сосудистая хирургия укрепила свое положение самостоятельной отрасли хирургии. В ней был отчетливо выражен восстановительный характер оперативных вмешательств, направленных на реконструкцию и замену пораженных сегментов сосудистой системы. Объектами хирургических вмешательств сосудистой хирургии явились врожденные и приобретенные заболевания, сопровождавшиеся либо прекращением кровотока, либо сбросами из артериальной системы в венозную.

Огромное значение для медицины и хирургии XX века имела разработка методов хирургического лечения хронической ИБС. Для реваскуляризации миокарда были предложены операции, которые помогали улучшить и увеличить коронарный кровоток. В опытах на собаках была показана принципиальная возможность восстановления коронарного кровообращения, что имело большое значение. В 1953 году В.П.Демихов и почти одновременно с ним Г.Мюррей создали анастомозы между внутренними грудными и коронарными артериями (КА) [8]. В 1960 году Р. Гётц впервые в мире сформировал анастомоз между правой внутренней грудной артерией (ВГА) и правой КА у больного при помощи танталовой канюли Пайра, но о выполненной им операции не сообщил [2].

25 февраля 1964 года Василий Иванович Колесов выполнил первое в мире успешное маммаро-коронарное шунтирование человеку с помощью шовной техники. Через левостороннюю торакотомию на работающем сердце левая ВГА была анастомозирована с огибающей ветвью левой КА. В настоящее время приоритет В.И.Колесова признан во всем мире. В.И.Колесов выполнил маммарокоронарный анастомоз без использования искусственного кровообращения, на работающем сердце. Таким образом, его методика явилась не только первой в мире успешной операцией КШ, но и прообразом современных миниинвазивных вмешательств на КА [11]. В 1967г аргентинский хирург Рене Фавалоро, работавший в Кливлендской клинике (США), выполнил первое аутовенозное аортокоронарное шунтирование [70].

В последние десятилетие кардиохирургия интенсивно развивается. Интересными и перспективными являются малоинвазивные и гибридные методы реваскуляризации миокарда. В 1996 г. G. Angelini и соавторы [29] представили результаты первых гибридных методов реваскуляризации, которые сочетали в себе миниинвазивное МКШ передней межжелудочковой артерии на работающем сердце и ЧКВ. По результатам проведенных исследований, гибридные методы реваскуляризации показали свою безопасность, низкий уровень смертности и осложнений, уменьшение продолжительности пребывания в больнице и в отделении интенсивной терапии. Дополнительные преимущества этого метода - улучшенный эстетический эффект и раннее возвращение к работе [69,73,96,145]. В рамках клинических испытаний имеются работы, которые могут выполнять операции МКШ на работающем сердце (off-pump) в комбинации с ЧКВ, и возможно в будущем смогут показать свою эффективность и безопасность [90].

Современная наука считает очевидным тот факт, что КШ, в процессе восстановления адекватного кровотока в пораженных артериях, содействует уменьшению или полной ликвидации гипоксии миокарда, вызывающей коронарную недостаточность, предупреждает возникновение инфаркта миокарда (ИМ), стабилизирует сократительную функцию миокарда, тем самым повышая качество и продолжительность жизни пациентов после операции [10].

Совершенствование хирургической техники и анестезиологического пособия в последние годы значительно улучшает отдаленные результаты КШ. В исследованиях 1972-84 гг процент пациентов, успешно проживших пять и десять лет после КШ в сравнении с медикаментозной терапией, составил 90 и 74% соответственно [166]. Изучение последних статистических данных позволяет говорить о близких показателях пятилетней и десятилетней выживаемости – 89% и 74 %, соответственно. Клиническая практика последнего десятилетия демонстрирует пятилетнюю выживаемость пациентов после КШ на уровне 78 % - 82 % [199].

1.1.2 Ранние осложнения коронарного шунтирования

Любое оперативное вмешательство имеет определенные сложности, как в технике выполнения, так и в профилактике и лечении осложнений, и КШ не является исключением. Несмотря на уже доказанную многолетним опытом эффективность КШ, оно, как и любое другое оперативное вмешательство, сопряжено с риском развития определённых осложнений.

На частоту осложнений и смертность влияет множество факторов, таких как недавно перенесенный ОКС, дисфункция левого желудочка, наличие стенокардии высокой градации, атеросклероза периферических артерий, коморбидные состояния. Кроме того, на результатах хирургического вмешательства влияет тип шунта и выраженность интраоперационной ишемии миокарда [10].

Все осложнения КШ можно условно разделить на ранние, возникшие непосредственно во время или в течение нескольких дней после операции, и поздние, проявившиеся в последующие периоды реабилитации. Среди осложнений можно выделить две категории: осложнения со стороны сердца и сосудов и со стороны операционной раны. Ранние послеоперационные осложнения в том или ином виде встречаются у 68% больных ИБС после КШ. В первую очередь, речь идет об осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы (40 %), органов дыхания (34 %) и послеоперационных ран (23 %) [171].

Среди ранних операционных осложнений КШ можно выделить сердечную недостаточность, ИМ, тромбозы шунтов, нарушения ритма сердца, неврологические осложнения, летальные исходы. Среди причин развития сердечной недостаточности исследователи выделяют: острую коронарную недостаточность, длительную продолжительность времени искусственного кровообращения, неадекватную перфузию, а также тяжелые нарушения ритма сердца. Значительно влияет на исход операции и течение раннего послеоперационного периода исходное состояние миокарда [158].

Среди причин развития аритмий в послеоперационном периоде ключевую роль играет реперфузионное повреждение, которое приводит к развитию симптома «оглушенного» миокарда. Это, в свою очередь, может являться основой возникновения аритмий в раннем послеоперационном периоде [18]. Нельзя отрицать тот факт, что даже использование современных методов хирургического лечения, внедрение новейших технологий, постоянное усовершенствование механизмов защиты миокарда и проведения анестезии не снижают уровень распространенности послеоперационных аритмий.

Одним из актуальных вопросов КШ остается профилактика неврологических осложнений после проведения кардиохирургических вмешательств. Разделяют 2 вида церебральных осложнений: первые включают в себя инсульт, транзиторные ишемические атаки и фатальные церебральные нарушения, вторые приводят к диффузным повреждениям вместе с дезориентацией или временным снижением интеллекта и памяти [24]. По официальным данным федеральных учреждений оказывающих ВМП, после перенесенного КШ неврологические осложнения возникают не более чем в 5% процентах случаев и в подавляющем большинстве представлены послеоперационной энцефалопатией с нарушениями когнитивных функций [12,112].

Наряду со специфическими осложнениями КШ можно выделить и неспецифические, такие как кровотечения, инфекционно-воспалительные осложнения (гематомы мягких тканей, асептический перикардит, передний гнойный медиастинит, инфицирование послеоперационной раны, сепсис и связанные с ним осложнения) [10].

1.1.3 Отдаленные результаты коронарного шунтирования

Несмотря на успешно проведенное оперативное лечение, у больных ИБС с

выполненным КШ сохраняется риск развития рецидива стенокардии как вследствие прогрессирования атеросклеротического поражения нативных коронарных артерий, так и по причине закрытия сформированных аорто-коронарных и маммарно-коронарных анастомозов. По данным разных источников литературы эффективность КШ составляет от 89 до 95%. Через год около 82-93% не отмечают появление стенокардии, через 5 лет — около 70-80%, а через 10 лет — 51-65% пациентов [67]. В длительном 30-летнем наблюдении за пациентами после операции КШ показано, что, несмотря на более высокую смертность после КШ в сравнии с лицами без ССЗ в первые 15 лет после операции, в дальнейшем показатели выживаемости в группе КШ снижаются медленнее и, в конечном итоге, приближаются к показателям популяции лиц без ССЗ. Иными словами, примерно половина пациентов, перенесших КШ имела такой же прогноз, как и в общей популяции. В целом, средняя продолжительность жизни после венозного КШ составила 18 лет. Вместе с тем, большинство пациентов нуждались в повторном вмешательстве, в связи с чем был сделан вывод, что классический метод КШ является полезным и эффективным, но ограниченным во времени методом лечения прогрессирующего заболевания [61].

Как показывает практика, причина рецидива симптоматики ИБС — изменения венозных шунтов. Уже в первый месяц после операции подвергаются окклюзии около 10% шунтов, в течение первого года - еще 10%, в последующие годы - еще 25%. По статистике, через 10 лет после операции исходную проходимость сохраняют только 45% аутовенозных шунтов. Наблюдаемые патологические изменения принято называть «болезнями венозного шунта». Речь идет о состоянии венозного шунта после операции, когда можно наблюдать определенную динамику патологических процессов: развитие тромбоза, гиперплазии интимы и, наконец, атеросклеротическое поражение шунта [195].

Снижению опасности развития ССЗ способствует прием пациентами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или, так называемых, статинов. Согласно

результатам клинических испытаний и основанных на этом международных рекомендаций по дислипидемии, применение статинов в первую очередь относится к пациентам после реваскуляризации миокарда, которые нуждаются в применении преимущественно двух высокоактивных статинов: розувастатина в дозе 40 (20) мг и аторвастатина 80 (40) мг в сутки [24].

Методами лечения больных с рецидивом стенокардии после КШ являются консервативная терапия, ЧКВ и повторная операция КШ. Нередко медикаментозная терапия в таких случаях оказывается малоэффективной и пациенту показана повторная реваскуляризация миокарда. ЧКВ у больных с ранее перенесенным КШ эффективны лишь у ограниченной части пациентов, и этот метод значительно уступает в эффективности повторному КШ. Однако повторная операция, даже выполненная в плановом порядке, сопровождается большей частотой развития осложнений по сравнению с первичным КШ.

Анализируя отечественные данные, доложенные на XXIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов по летальности в течение десятилетнего периода после реАКШ, необходимо отметить о выраженной лабильности данного показателя. В РФ доля повторных операции составляет меньше 0,5 % от общего количество КШ, средняя летальность за 10 лет — 5,8%. Так, в 2010, 2013 и 2016 годах удалось достичь снижения летальность при реАКШ до 2,2%, а в 2008г этот показатель составлял 12,3% [9,10].

Таким образом, несмотря на очевидность положительного эффекта КШ, актуальными остаются вопросы профилактики непосредственных осложнении вмешательства, предупреждения рецидива симптомов ИБС после оперативного лечения. Поиск и разработка новых профилактических методов улучшения исходов КШ является приоритетной задачей.

1.2 ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

1.2.1 Место статинов у пациентов с ишемической болезнью сердца

В 1971 г. благодаря научным изысканиям доктора Akira Endo, работавшего в Токио над проблемой естественного синтеза холестерина, было начато изучение продуктов жизнедеятельности грибов и возможностей использования этих продуктов для снижения процесса интенсивности поступления холестерина в клетки [69]. Уже в 1980г. на конференции в Филадельфии были опубликованы первые позитивные данные. Идентичное вещество, только образованное благодаря синтезу других микроорганизмов и названное «мевинолин» (или позднее «ловастатин») было получено фармацевтической компанией MERCK [26].

В настоящее время невозможно переоценить влияние статинов на течение атеросклероза при ИБС. Статины значительно снижают уровень холестерина плазмы крови и частоту коронарных событий. Одним из первых исследований эффективности статинов было исследование NIH Coronary Primary Prevention Trial от 1984 г. [154] с применением ловастатина. Выявлено снижение уровня общего холестерина (ОХ) на 10%, а холестерина ЛНП на 20%. Этого было достаточно, чтобы сократить количество коронарных осложнений на 20%. В другом раннем широкомасштабном исследовании статинов уровень ОХ был снижен до 25%, ХС ЛНП до 35%, а смертность от ИБС – до 42%. Подобные результаты позволили заключить, что снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л снижает риск основных сосудистых осложнений на 20% [38].

Высокий уровень ОХ коррелирует с более высокой частотой смертельных исходов, связанных с ИБС (Рисунок 1). В исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) показано, что снижение уровня ОХ на 1% снижает риск смертности на 2%.

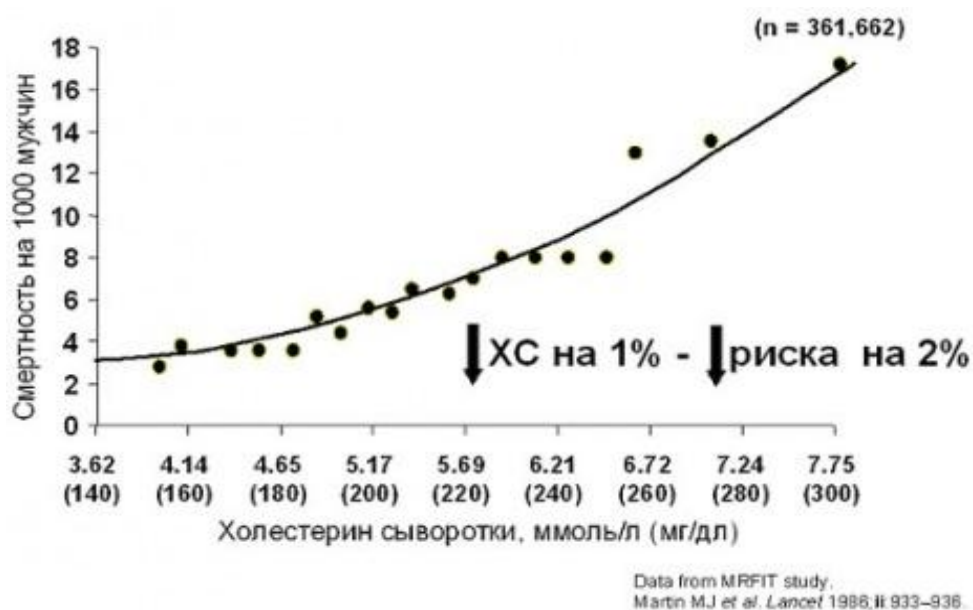


Рисунок 1 - Зависимость уровня общего холестерина и смертности от ИБС
(исследование MRFIT)

Механизм действия статинов заключается в торможении активности фермента ГМГ-КоА-редуктазы, который превращает ацетилкоэнзим-А в мевалонат. В итоге статины разрывают в цепочке синтеза холестерина первое звено.

С момента появления ловастатина на фармацевтическом рынке в 1987 г. прошло немало времени. Создание ловастатина стало первой ступенью открытия полусинтетических статинов первого поколения: правастатина и симвастатина. Вслед за этим были синтезированы флувастатин, а также аторвастатин и церивастатин (второе и третье поколение статинов соответственно). Появление розувастатина ознаменовало новый этап в развитии медикаментозного лечения и профилактики ИБС.

Рекомендации по применению статинов при ИБС подразумевают использование преимущественно двух наиболее активных препаратов – аторвастатина и розувастатина [13,22,23,24]. Помимо высокой

гиполипидемической активности эти препараты имеют солидную доказательную базу высокой эффективности при атеросклерозе и ИБС.

Основные рандомизированные клинические исследования (РКИ) с использованием аторвастатина были запланированы в конце девяностых годов и завершены к середине двухтысячных (ACCESS, ASSET, CHALLENGE, CURVES, NASDAC и др.) [96,28,92,87,137,105]. В исследовании CURVES [88] сравнивался гиполипидемический эффект аторвастатина, правастатина, ловастатина, симвастатина и флувастатина. В исследование было включено 534 пациента (возраст 18–80 лет и выявленная первичная гиперхолестеринемия). За ними наблюдали 8 недель. При терапии аторвастатином наблюдалось снижение уровня ХС ЛНП от 30 до 50%. Исследование эффективности аторвастатина для профилактики коронарных осложнений и инсульта у пациентов с артериальной гипертензией - ASCOT LLA было завершено досрочно. В группе аторвастатина было зарегистрировано снижение относительного риска первичных конечных точек (нефатального ИМ и фатальных случаев ИБС) по сравнению с группой плацебо на 36% [158,141]. В первичной профилактике эффективность аторвастатина была доказана в нескольких крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях. Одним из них является CARDS. В исследовании было включено 2838 пациентов, у которых был сахарный диабет 2-го типа и не менее одного фактора риска ИБС. Согласно результатам исследования, регулярное применение аторвастатина позволяет снизить риск инсультов на 48 %, снизить частоту ОКС – на 36 %, частоту реваскуляризации – на 31 % [49].

Розувастатин был зарегистрирован в большинстве европейских стран в 2003 г, в Российской Федерации – в 2004 г. За последние десятилетия был завершён ряд исследований о гиполипидемической эффективности розувастатина и его влияния на маркеры воспаления, регресс атеросклероза, влияние на сердечно-сосудистую и общую смертность в особых популяциях. Масштабную программу

клинических исследований розувастатина, которая включает 29 исследований, содержащих более 170000 пациентов, была названа GALAXY [140,39,40,43,48,53]. Результаты сравнительных исследований STELLAR, MERCURY I–II показали преимущество розувастатина в снижении ХС ЛНП во многих популяциях, в том числе у пациентов с ИБС, пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа. В этих работах снова показали безопасность права-, симва-, флува-, аторва- и розувастатина и преимущество последнего в снижении ХС ЛНП во всех применяемых дозах [89,139]. Кроме того, сравнительные исследования COMETS, URANUS и ANDROMEDA показывают преимущество розувастатина в снижении высокочувствительного СРБ по сравнению с симвастатином [39,41,42,64,131]. Влияние статинов на параметры профиля липидов также изучалось в крупных мета-анализах. По этим данным и результатам рандомизированных исследований значимых преимуществ между двумя синтетическими статинами (аторвастатин и розувастатин) в высоких дозах выявлено не было.

Захват статинов гепатоцитами, которые являются основными источниками продукции ЛНП, определяется их активным транспортом и пассивной диффузией [33]. Что касается внепеченочных клеток, то внутриклеточное содержание препаратов может зависеть от их фармацевтических характеристик [178]. Так липофильные статины, такие как аторвастатин и симвастатин (также называемые “сосудистыми статинами”), легче диффундируют через клеточные мембраны, чем гидрофильные статины, такие как розувастатин [156]. Подобные особенности потенциально могут объяснить некоторые наблюдаемые различия в эффектах вышеупомянутых статинов на сосудистую стенку. Сравнительное исследование с инкубацией *ex vivo* ГМК человека с различными статинами выявили очевидный эффект липофильных, но не гидрофильных статинов, в отношении миграции и пролиферации клеток [159]. Аналогичные результаты получены и на других экспериментальных моделях [95]. Эти данные свидетельствуют о том, что тип

статины может повлиять на степень его сосудистого эффекта, однако подобное утверждение требует значимых клинических доказательств.

Преимущества применения статинов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы обусловлены, в значительной степени, их плеiotропными эффектами, возникающими уже после первого приема препарата и обеспечивающими динамику процессов функционирования эндотелия и коронарной микроциркуляции [7,144]. Плеiotропные эффекты имеют такие нелипидные механизмы, как улучшение эндотелиальной функции, повышение биодоступности NO, снижение воспалительных реакций, стабилизацию атеросклеротических процессов.

Статины, несомненно, улучшают клинические исходы при ИБС, особенно у пациентов, перенесших коронарную реваскуляризацию - ЧКВ либо КШ [135]. Поскольку статины помимо гиполипидемического действия оказывают ряд плеiotропных эффектов на сосудистую стенку, можно предположить, что они потенциально могут оказывать подобное влияние на венозный трансплантат. Действительно, статины снижают окислительный стресс в сосудистой стенке, улучшают биодоступность NO, уменьшают сосудистое воспаление, а это практически все важнейшие компоненты несостоятельности венозного шунта [178,176]. Кроме того, статины оказывают системное анти тромботическое и противовоспалительное действие [170], поэтому их применение может предупреждать острую недостаточность венозного шунта после КШ.

1.2.2 Влияние статинов на непосредственные результаты коронарного шунтирования

Не так давно способность статинов улучшать непосредственные результаты хирургической реваскуляризации миокарда получила научное подтверждение.

Согласно данным масштабного исследования, в котором приняли участие 30955 пациентов, перенесших КШ и принимавших до операции статины, в течение 30 дней послеоперационного периода опасность летального исхода снизилась на 28% (Рисунок 2) [164].

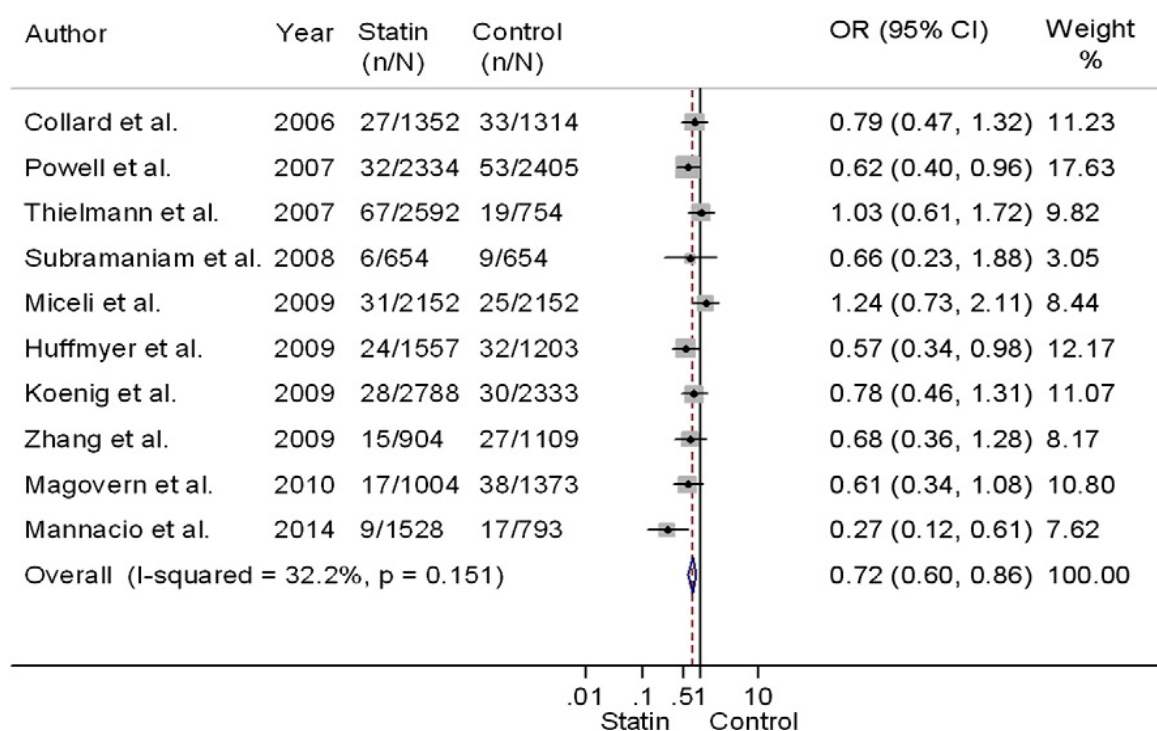


Рисунок 2 - Метаанализ исследований по оценке влияния предоперационной терапии статинами на 30-дневную послеоперационную смертность

Эти результаты дают возможность предположить, что непосредственно при КШ значимость кардиопротективных эффектов статинов выходит за рамки их гиполипидемического действия. Современная наука этот факт объясняет дополнительными плейотропными возможностями статинов. Длительный прием препаратов анализируемой группы оказывает положительное влияние на функционирование многочисленных звеньев сердечно-сосудистой системы [44].

Чрезвычайный интерес представляет недавно опубликованное исследование, посвященное эффектам статинов перед КШ в зависимости от

применяемых доз и сроков назначения. Ретроспективно были проанализированы результаты 3025 изолированных КШ. Пациенты были разделены на три группы по времени их предоперационной подготовки статинами: 24 часа или менее ($n = 1788$), от 24 до 72 часов ($n = 452$), и более чем за 72 часа до операции, или их отсутствие ($n = 781$).

Оказалось, что 30-дневная летальность от всех причин была существенно ниже у пациентов, принимающих статины за 24 часа или менее до операции (1,7%) по сравнению с приемом за 24-72 часа (2,9%), а также более, чем за 72 часа (3,8%) (Таблица 1). Кроме того, предоперационная терапия аторвастатином в дозе более 20 мг была независимо связана со снижением 30-дневной смертности после КШ [133].

Таблица 1 - 30-дневная смертность от всех причин после КШ в зависимости от дозы статина и времени назначения

Группы больных	P	ОР	95% ДИ
Статин >20 мг против без статина ($n = 549$)	0.02	0.32	0.13–0.82
Статин \leq 20 мг против без статина ($n = 466$)	0.81	0.90	0.38–2.15
Статин \leq 24 ч по сравнению с другими сроками ($n = 1,035$)	0.04	0.52	0.28–0.98
ДИ = доверительный интервал; ОР = относительный риск			

По данным литературы показана способность статинов участвовать в регуляции метаболических посредников развития ОКС. К таким веществам относятся эндотелин, NO, различные металлопротеиназы и ингибиторы активатора плазминогена [142,160]. Вероятно, влияя на тормозящее действие

окисленных ЛНП, статины могут повышать синтез эндотелиальной NO. Вместе с тем имеется ряд исследований, свидетельствующих о том, что плеiotропные эффекты статинов при их длительном приеме могут значительно снижаться [138]. С этих позиций, чрезвычайно интересным представляется предпринимаемый в настоящее время в медицинской практике метод «реэскалации» дозы статинов («acute statin recapture therapy»), когда, с целью предотвращения ускользания эффекта статинов, профилактики феномена ишемии-реперфузии, доза препарата, принимаемого пациентами, резко увеличивается перед вмешательством на КА [50,120,99].

Клиническая эффективность данного метода получила свое подтверждение в проведенном исследовании ARMYDA-RECAPTURE. Установлено, что высокодозная терапия статинами на фоне умеренного приема препаратов этой группы снижает риск сердечно-сосудистых осложнений с 9,4% до 3,7%. В исследовании приняли участие пациенты со стабильными формами ИБС, а также с ОКС без подъема сегмента ST [50,58]. Дополнительным эффектом, полученным в результате реэскалационной терапии аторвастатином, стало снижение перипроцедурного ИМ на 59%, а также общее снижение биомаркеров повреждения миокарда. По результатам исследования обозначился значимый кардиопротективный эффект реэскалационной терапии, который, по мнению авторов, являлся липиднезависимым.

В 2019 году были опубликованы данные мета-анализа 13 РКИ с включением более 22 тысяч пациентов, оценивающие влияние нагрузочной дозы аторвастатина (80мг) перед ЧКВ на основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ССС) у пациентов с ОКС. По полученным данным, аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижал риск развития СССР по сравнению с традиционной терапией как в краткосрочной, так и в отдаленной перспективе. Частота нефатального ИМ и повторной госпитализации была значимо ниже в основной группе по сравнению с контрольной. В группе нагрузочного

применения аторвастатина также наблюдалось снижение частоты реваскуляризации и частоты возникновения инсульта по сравнению с традиционной терапией. Эффект аторвастатина 80 мг на смертность от всех причин существенно не отличался ни в краткосрочной, ни в отдаленной перспективе [21].

Безопасность и переносимость реэскалационной терапии статинами перед КШ остается практически неизученными.

1.2.3 Длительное применение статинов после коронарного шунтирования

Потенциальной пользе применения статинов после КШ были посвящены обширные исследования [52,62,159,94]. Исследование PREVENT IV, в которое было включено более 3000 пациентов, с шунтированием в анамнезе, показало высокую эффективность гиполипидемической и дезагрегантной терапии, и не выявило зависимости от терапии бета-блокаторами, иАПФ или блокаторами рецепторов АТII [70]. По результатам исследования выявлено, что использование у пациентов после КШ вторичной медикаментозной профилактики приводило в течение 2-х лет к снижению частоты наступления смерти или инфаркта миокарда. Исследование BARI показало, что интенсивное снижение факторов риска и гиполипидемическая терапия может существенно замедлить прогрессирование и течение атеросклероза в нативных нешунтированных коронарных артериях и шунтах, а так же улучшает проходимость шунтов в отдаленном периоде [27]. Статины обеспечивают уменьшение окислительного стресса, повышение биодоступности NO и снижение воспалительных процессов сосудистой стенки венозного шунта [118,33]. Кроме того, статины характеризуются способностью к системному антитромботическому и противовоспалительному воздействию при длительном применении, что потенциально позволяет предотвратить острую окклюзию венозных шунтов после

КШ [157].

Интенсивное снижение ЛПНП на фоне терапии ловастатин ± холестирамин с целевыми уровнями ХС ЛПНП ниже 85 мг/дл, значительно снижало риск развития обструктивных поражений венозного шунта [155]. В том же исследовании отмечено благоприятное действие интенсивной гиполипидемической терапии в отношении атеросклероза в нативных коронарных артериях. Сравнение различных режимов применения аторвастатина (80 мг/сут и 10 мг/сут) показало значительные преимущества агрессивной терапии в отношении риска развития послеоперационных осложнений, в том числе потребности в повторной коронарной реваскуляризации после КШ [159]. Интенсивный контроль липидов с помощью статинов показал ингибирование формирования атеробляшек и тромбов в венозном шунте [60]. Последние руководства ACC/ANA по КШ подтверждают центральную роль статинов для профилактики несостоятельности венозного шунта с рекомендации по достижению целевого уровня ЛНП <70 мг/дл [17,24].

Хотя статины традиционно оказывают свое благотворное влияние на проходимость венозных шунтов путем снижения липидов, существуют клинические данные, свидетельствующие об их возможных дополнительных механизмах. Так недавний анализ пациентов, перенесших КШ, выявил значительный протективный эффект интенсивной и умеренной интенсивности терапии статинов на частоту рестеноза венозного шунта, независимо от снижения ЛНП [66]. Это исследование стало первым клиническим доказательством существования дозозависимого влияния статинов на проходимость венозного трансплантата, который является независимым от снижения ЛНП. Наиболее важные клинические исследования по изучению влияния статинов после КШ, приведены в Таблице 2.

Таблица 2 - Клинические исследования по применению статинов при КШ

Название исследования	Пациенты	Вмешательство	Первично-конечная точка	Результат
POST-CABG (1997) [170]	1351 пациент после КШ	Интенсивная терапия для снижения ЛНП (ловастатин ± холестирамин)	Ангиографическая оценка рестеноза шунта большой подкожной вены (БПВ)	Интенсивное снижение ЛНП уменьшает атеросклеротический процесс шунта БПВ
White et al. (2001) [168] Анализ POST-CABG	Пациенты после КШ	Вмешательства после КШ	Ангиографическая оценка атеросклеротического процесса ЛКА	Интенсивное снижение ЛНП уменьшает атеросклеротический процесс в нативной КА
Domanski et al. (2008) [60] Анализ POST-CABG	Пациенты после КШ	Вмешательства после КШ	Ангиографическая оценка рестеноза шунта БПВ	Интенсивная терапия статинами может улучшить проходимость шунта БПВ независимо от уровня снижения ЛНП
Song et al. (2008) [150]	124 пациента после КШ	Аторвастатин 20 мг/с и плацебо за 3 дня до оперативного лечения	Послеоперационная фибрилляция предсердий (ФП)	Лечение аторвастатином существенно сокращало послеоперационную ФП
Shah et al. (2008) [159] Анализ постфактум TNT исследования	10001 пациентов с ИБС (4654 пациентов после КШ)	Аторвастатин 80мг/с и 10мг/с длительностью 4,9 лет	Первое крупное неблагоприятное ССС	Интенсивная терапия статинами уменьшает распространение ССС и необходимость повторной реваскуляризации
Schouten et al. (2009) [151]	497 пациентов после сосудистой хирургии	Предоперационная терапия флувастатином и плацебо	Ишемия миокарда	Терапия флувастатином улучшает послеоперационный кардиальный результат

Sun et al. (2011) [150]	100 пациентов после КШ	Аторвастатин 20 мг/с и плацебо за 7 дней до оперативного лечения	Послеоперационная ФП	Лечение аторвастатином уменьшало послеоперационную ФП
-------------------------	------------------------	--	----------------------	---

S. Kang с соавторами провели анализ Кокрановского регистра контролируемых исследований с включением 10 РКИ у пациентов после КШ в возрасте от 21 до 75 лет с длительностью наблюдения от 2 до 5 лет. Показано, что агрессивная терапия статинами по сравнению с умеренной снижала риск прогрессирования атеросклероза в шунтах на 39%, риск развития новых окклюзий на 12% и новых стенозов на 19%. Высокоинтенсивная терапия статинами снижала риск повторного ИМ и риск сердечной смерти. Отмечена безопасность агрессивной терапии статинами, подобная умеренной терапии, за исключением незначительного увеличения риска миопатий и уровней аминотрансфераз. Длительную терапию статинами принимали 70-90% пациентов [90].

С другой стороны, в одном из недавних пилотных проектов при долговременном использовании аторвастатина в дозах 20 и 40 мг у пациентов, перенесших КШ, не получено достоверной разницы по риску развития больших ССС, необходимости в повторной реваскуляризации и проходимости шунтов. Авторы исследования пришли к выводу о целесообразности начала терапии с низкой дозы статинов после хирургического вмешательства [101]. В РКИ CASCADE 12-месячная проходимость венозных шунтов была достоверно ниже у больных, имеющих уровень ЛНП >100 мг/дл по сравнению с теми, кто достиг уровня ЛНП <100 мг/дл. В то же время, дальнейшее снижение ЛНП <70 мг/дл не было связано с дополнительным улучшением состояния венозного шунта по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [100].

Есть целый ряд опасений и нежелание ряда клиницистов использовать статины периоперационно, также имеет место представление о потенциально

возможном развитии тяжелого рабдомиолиза [136]. Вместе с тем, анализ внутренних баз данных больных, подвергаемых операции КШ, не выявляет каких-либо особенностей в отношении нежелательных явлений применения статинов в сердечно-сосудистой хирургии [14]. Продолжение приема статинов в случае кардиохирургического вмешательства периоперационно в настоящее время рекомендовано АСС/АНА [107,41], хотя эксперты ограничивают инициацию назначения статинов перед кардиохирургическим лечением.

Таким образом, очевидна необходимость применения статинов у больных после КШ с позиций улучшения исходов хирургической реваскуляризации миокарда. Вместе с тем, сохраняется актуальность поиска оптимальных режимов применения препаратов у данной категории больных.

1.3 ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА РЕПЕРФУЗИЮ МИОКАРДА ПРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

1.3.1 Феномен ишемии-реперфузии при реваскуляризации миокарда

Во время кардиохирургических вмешательств миокард подвергается воздействию целого ряда повреждающих факторов, таких как ишемия-реперфузия, оксидативный стресс, системная воспалительная реакция, активация симпато-адреналовой системы, хирургический стресс, способных приводить к тяжелым осложнениям.

Впервые повреждения миокарда при ишемии-реперфузии были описаны в 1960 г. Jennings, который выявил гистологические изменения в реперфузируемом миокарде собаки [85]. Реперфузия вызывает многочисленные нарушения в кардиомиоцитах. Вымывание накопленных во внеклеточном пространстве ионов H^+ нарушает обмен $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ и избыточное накопление Ca^{2+} в клетке

[83,119,126]. Возобновление поступления кислорода в митохондрии ишемизированного миокарда вызывает избыточную продукцию активных форм кислорода (АФК) [57,93], а восстановление мембранного потенциала приводит к избыточному поступлению Ca^{2+} в матрикс митохондрий [108]. Все это способствует выраженному отеку клетки и гиперконтракции при реперфузии, вызывая разрыв сарколеммы. При этом постреперфузионная гиперконтракция играет основную роль, поскольку ее подавление предотвращает некроз кардиомиоцитов [134]. Некроз кардиомиоцитов сопровождается разрывом клеточной мембраны, что приводит к высвобождению активаторов воспаления, моноцитов, инфильтрации и повреждению эндотелия, таким образом провоцируя развитие апоптоза уцелевших миоцитов [30].

Другим основным механизмом реперфузионного повреждения и гибели кардиомиоцитов является нарушение и прекращение работы митохондрий вследствие необратимого процесса открытия так называемой неспецифической (гигантской) митохондриальной поры (англ. mPTP — mitochondrial permeability transition pore). mPTP — это неспецифический канал на внутренней мембране митохондрии, который пропускает молекулы размером менее 1,5 кД. В физиологически нормальных условиях mPTP всегда закрыта, но в ответ на патологические стимулы, включая ишемию-реперфузию, накопление Ca^{2+} и неорганического фосфата (P_i), АФК и других цитотоксических агентов пора открывается [62,77]. Необратимое открытие mPTP приводит к резкому снижению митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\psi_m$), продукции АТФ и в итоге к гибели кардиомиоцитов [113,115]. Открытие происходит примерно через 5–10 мин после реперфузии, но не во время ишемии, когда митохондриальный мембранный потенциал поддерживается потреблением АТФ [114,76].

Микрососудистое повреждение проявляется выраженной эндотелиальной дисфункцией. Это причина вазоконстрикции, активации тромбо- и лейкоцитов и экстравазации воды и белков из внутрисосудистого пространства [75]. Ишемия-

реперфузия миокарда лежит в основе 4 типов повреждения миокарда: оглушения миокарда, феномена no-reflow или синдрома невосстановленного кровотока, реперфузионной аритмии и летального реперфузионного повреждения.

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в технологическом обеспечении кардиохирургических вмешательств и улучшение хирургической техники, достигнутые в последние годы, проблема интраоперационного повреждения миокарда вследствие феномена ишемии-реперфузии актуальна и определяет перспективу улучшения клинического исхода КШ.

1.3.2 Влияние статинов на окислительно-восстановительный статус организма

Окислительный стресс является негативным системным ответом при хирургических операциях, фактором эндотелиальной дисфункции, атерогенеза и, соответственно может выступать в качестве терапевтической мишени при оперативном вмешательстве на коронарных артериях. [118]. Основным источником АФК в сосудистом русле является НАДФН-оксидаза (Nox), которая представляет собой ферментный комплекс, катализирующий образование супероксид аниона из кислорода за использования восстановленной формы кофактора NO-синтазы - НАДФН. Существуют различные структурные изоформы Nox в зависимости от гомолога мембранотропной каталитической субъединицы Nox. Так, Nox 2, 4 и 5 широко представлены клетках эндотелия, в то время как Nox1, 2 и 4 можно найти в ГМК [33]. Nox1, 2 и 4 активируются после транслокации цитозольных субъединиц к мембране под действием ГТФ-азы Rac - малого низкомолекулярного G-белка. В экспериментальных исследованиях на животных, применение аторвастатина улучшало окислительно-восстановительный сосудистый статус [51,167] путем ингибирования активности различных изоформ Nox. Применение высоких доз аторвастатина перед КШ

существенно снижало общую активность Nox. Показано, что этот эффект опосредован мевалонат-обратимым механизмом снижения активности Rac1 и, указанным выше, процессом транслокации к мембране [35].

В последнее время все большее значение в качестве важного фактора сосудистого оксидативного стресса придается образованию АФК при биоокислении в митохондриях [111]. Показано, что статины у больных ИБС снижают образование митохондриального супероксид-аниона [55,56].

Статины улучшают состояние сосудистого окислительного статуса не только за счет снижения уровня холестерина ЛНП и ингибирования прооксидантных ферментных систем, но и путем усиления эндогенной антиоксидантной защиты. Так у кроликов с гиперхолестеринемией аторвастатин увеличивал содержание эритроцитарного и печеночного глутатиона [37]. Применение статинов сопровождается индукцией биосинтеза каталазы при инкубации HUVECs, так и на модели стрептозотоцин-индуцированного диабета у мышей. На изолированном материале ГМК человека и крыс симвастатин повышает уровень гем-оксигеназы 1, которая является важным антиоксидантным ферментом и опосредует некоторые противовоспалительные эффекты статинов [106]. В одном из РКИ симвастатин значительно увеличивал активность внеклеточной супероксиддисмутазы (СОД) при сравнении с эзетимибом [103]. Аналогичным образом аторвастатин повышал активность эндотелиальной СОД у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [44].

Антиоксидантное действие статинов может также реализовываться через воздействие на такие важные трансммиттеры, как ядерный фактор каппа- β (NF- $\kappa\beta$) и активатор белка-1. Известно, что это путь индукции экспрессии различных провоспалительных, протромботических и, в целом, проатерогенных молекул сосудистой стенки, таких как цитокины, хемокины, молекулы адгезии и другие. Фактор NF- $\kappa\beta$ активируется в ответ на оксидативный стресс и провоспалительные стимулы через ГГФФ/ФГГ-зависимый механизм

преинилирования белка [33]. Статины, как было показано, повышают уровень IκB, который является ингибитором NF-κβ в эндотелиальных и ГМК клетках и ослабляют, соответственно сосудистый окислительный стресс.

Таким образом, статины могут уменьшить как негативные системные последствия окислительного стресса путем повышения эндогенной антиоксидантной защиты и подавления ферментативной источников, ответственных за генерации АФК, так и сосудистый воспалительный процесс.

1.3.3 Влияние статинов на содержание оксида азота и гомоцистеина как потенциальная мишень предупреждения реперфузионных осложнений при коронарном шунтировании

Важным механизмом действия статинов является их способность модулировать активность эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS). Так инкубация изолированных эндотелиальных клеток из большой подкожной вены с церивастатином приводило к значительному увеличению eNOS и улучшению биодоступности NO [173]. Подобные факты можно объяснить активацией мРНК eNOS через статин-опосредованное ингибирование комплекса Rho-белка и ГГФФ [104]. Инкубация эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVECs) с симвастатином и флувастатином сопровождалось активацией фосфатидилинозитол-3-киназы, ведущей к повышению фосфорилирования и активности eNOS [102,36]. Аналогичным образом, инкубация HUVECs с различными статинами тормозило H₂O₂-индуцированное старение эндотелиальных клеток за счет увеличения eNOS [134]. Кроме того, применение розувастатина у аполипопротеин-Е-нокаутных мышей значительно снижало активность кавеолина-1 - молекулы, которая связывается с eNOS, подавляя ее ферментативную активность [125,54]. Таким образом, применение статинов через различные механизмы улучшает экспрессию генов и активность eNOS, повышая тем самым биодоступность NO и улучшая функцию эндотелия.

Известно, что способность eNOS продуцировать NO зависит от присоединения к ней обязательного ко-фактора восстановленного тетрагидробиоптерина (BH4) – этот процесс сопровождается сборкой субъединиц с образованием гомодимера фермента ГТФ-циклогидролаза (GTPCH) и является ключевым ферментом биосинтеза в эндотелиоцитах BH4 [91,31]. Инкубация HUVECs с флувастатином значимо увеличивает экспрессию гена GTPCH и улучшает высвобождение NO [36]. Аналогичным образом, у стрептозотоцин-индуцированных диабетических крыс применение аторвастатина повышает уровень GTPCH и улучшает “сборку” eNOS, усиливая ее активность [37].

Недавно показано, что назначение за 3 дня до КШ высокой дозы аторвастатина улучшает функцию эндотелия, в том числе за счет влияния на окислительно-восстановительный состояние и улучшения “сборки” eNOS как в венозном шунте [35], так и шунте ВГА, что опосредовано увеличением продукции BH4 за счет увеличения экспрессии гена GTPCH [32]. Установлено, что этот эффект аторвастатина в отношении сосудистой стенки является самостоятельным, не зависящем от липидснижающего действия.

Эндотелиотропное действие статинов может реализоваться и через непосредственное увеличение эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП). Так у пациентов со стабильной стенокардией 4-недельная терапия аторвастатином 40 мг/сутки приводила к значительному повышению уровня и функциональной активности циркулирующих ЭКП. Применение ЭКП совместно с аторвастатином приводило к уменьшению гомоцистеин-индуцированной дисфункции эндотелия через АМФ-активируемый механизм активации протеинкиназы [59]. Следует подчеркнуть, что улучшение функциональной активности ЭКП пропорционально зависело от дозы применяемого статина [86].

В 1996 году Фремингемское исследование позволило установить очевидную взаимосвязь между патологическими изменениями функционирования сердечно-сосудистой системы и уровнем концентрации гомоцистеина в плазме крови.

Согласно практическим разработкам European Collaborative Study было установлено, что одним из модифицируемых факторов риска появления ССЗ является гипергомоцистеинемия [109,146]. По результатам проспективных когортных исследований были получены достоверные доказательства связи между ССЗ и гомотеином [74]. По данным литературы выявлены следующие взаимосвязи: риск ССЗ возрастает на треть в случае повышения уровня гомотеина на 5 мкмоль/л, а также уровня концентрации холестерина на 0,5 мкмоль/л [79]. Таким образом, с момента диагностики ССЗ первые пять лет степень выраженности гомотеинемии напрямую взаимосвязана с риском смерти для пациента. [41]. Экспериментальным путем была доказана взаимообусловленность уровня гомотеина и частоты смертельных случаев среди пациентов с ангиографически подтвержденными заболеваниями коронарных артерий.

Гомотеин – природная серосодержащая аминокислота, не встречающаяся в белках. Он является продуктом метаболизма метионина – одной из 8 незаменимых аминокислот организма. В плазме крови свободный (восстановленный) гомотеин присутствует в небольших количествах 1–2% . Примерно 20% находится в окисленном состоянии, преимущественно в виде смешанного дисульфида, цистеинил гомотеина и гомотеина. Около 80% связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином, образуя дисульфидную связь с цистеином–34. В процессе окисления гомотеина образуются реакционноспособные соединения кислорода, токсичные для клеток эндотелия. Среди основных свойств гомотеина можно выделить способность подавлять действие NO и снижать его биодоступность, Гомотеин способствует образованию дисульфидных производных белков, накоплению ЛНП и их окислению, а также снижению синтеза серосодержащих гликозаминогликанов. В результате этого снижается сосудистая эластичность и способность к дилатации, что напрямую связано с дисфункцией эндотелия.

Метаболические эффекты реэскалации дозы статинов перед КШ, их влияние на уровень гомоцистеина и NO, ее безопасность, практически не изучены.

1.4 ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ВЕНОЗНОГО ШУНТА

Левая ВГА является идеальным трансплантатом, обычно используемым для реваскуляризации передней нисходящей коронарной артерии, однако, наличие множественных стенозов требует использования дополнительных трансплантатов. В настоящее время большая подкожная вена (БПВ) рутинно используется в большинстве случаев операции КШ, но ее кратко- и долгосрочная проходимость гораздо ниже, чем у ВГА. Поэтому инновационные подходы, направленные на улучшение биологических свойств венозного шунта, являются важнейшей задачей улучшения его потенциала жизнеспособности.

1.4.1 Основные патогенетические механизмы несостоятельности венозного шунта

Наиболее распространенными механизмами несостоятельности венозного шунта в первый год после операции являются острый тромбоз и гиперплазия интимы, а в более поздних стадиях атеросклероз. Помимо известных факторов риска, таких как курение и гиперлипидемия, судьба венозного шунта может определяться различными факторами, такими как диаметр шунтируемого сосуда, техника исполнения анастомоза и другими [116,153]. Так например, есть исследования, где установлено, что при операции на работающем сердце долгосрочная проходимость венозного шунта короче, чем при вмешательстве с искусственным кровообращением [89]. При анализе 50278 пациентов после КШ показано, что проходимость шунта в течение первых 1, 5 и 10 лет после операции

составляет 78%, 65% и 57% для венозного шунта и 93%, 88% и 90% для шунта ВГА, соответственно [133]. Это подчеркивает факт слабости вены в качестве трансплантата и определяет необходимость улучшения результатов за счет адьювантной медикаментозной поддержки.

1.4.2 Мевалонатный путь образования холестерина и плеiotропные эффекты статинов

Многочисленные плеiotропные эффекты статинов в настоящее время связывают с особенностями их фармакодинамики. Статины оказывают свое основное действие за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, тормозя связывание субстрата ГМГ-КоА с активным центром фермента [93]. Это НАДФН-зависимое восстановление ГМГ-КоА является лимитирующей стадией скорости мевалонатного пути биосинтеза холестерина в организме человека. Мевалонатный путь для образования диметилаллил-пирофосфата (ДМАФФ) и изопентенилпирофосфата (ИФФ) изначально использует ацетил-КоА, которые являются предшественниками изопреноидов последовательно превращающихся в сквален и холестерин. Таким образом, блокируя мевалонатный метаболический путь, статины приводят к снижению эндогенного холестерина и ЛНП, поскольку холестерин является основным компонентом молекулы ЛНП [163]. Снижение ЛНП приводит к снижению окисленных ЛНП и, следовательно, затуханию атеросклеротического процесса.

Кроме того, промежуточные продукты мевалонатного пути изопреноиды фарнезилпирофосфат и геранил-геранил-пирофосфат (ГГФФ) – последующие продукты интермедиаты мевалонатного пути участвуют в постсинтетической модификации белков путем преинилирования, то есть присоединения к белку изопреновой группировки. Основными мишенями преинилирования является семейство низкомолекулярных ГТФ-аз (Rho, Rac, Ras и др), которые являются

важнейшими регуляторами патогенетически значимых процессов в эндотелиоцитах и других клетках. Например, с участием ГГФФ модифицируется Rho, что позволяет липидам связываться с мембранами клетки и активировать Rho-киназы, тогда как Rac1 вовлечен наряду с другими участниками в генерацию активных форм кислорода [192]. В связи с тем, что мевалонатный путь активен во всех клетках сосудистой стенки (эндотелиальных, ГМК и др.) ингибирование этого пути статинами одновременно означает торможение и этих процессов, что может объяснять плеiotропные эффекты статинов [163].

1.4.3 Статины и функциональная активность эндотелия венозных шунтов

Эндотелий венозного шунта особенно склонен к дисфункции, вызванной воздействием артериального кровотока. Эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся снижением биодоступности NO проявляется аналогичным образом в артериальном и венозном русле [34]. Хотя роль эндотелиальной дисфункции в атерогенезе является хорошо документированной, подавляющая часть литературы ориентирована на процессы в артериальной стенке, тогда как данные о роли NO в вене ограничены. Тем не менее, широко признано, что функция эндотелия является ключевым элементом в поддержании гомеостаза венозного шунта, что биодоступность эндотелиальной NO в вене является рациональной терапевтической мишенью при операции КШ. Действительно, продукция NO может сыграть решающую роль в краткосрочной и долгосрочной проходимости венозных шунтов, так как NO обладает сосудорасширяющим, антитромботическим и противовоспалительным действием [157]. Кроме того, длительное поддержание достаточного содержания NO может оказывать антиатерогенный эффект в этих шунтах, повышение их долгосрочной проходимости, хотя это трудно оценить в клинических исследованиях.

Статины восстанавливают способность к вазодилатации эндотелия в

результате увеличения выработки эндотелием NO по средством активации экспрессии NO-синтазы. Этот процесс обусловлен как липидснижающим действием статинов, так и независимым от него эффектом. Повышение синтеза NO при терапии статинами обусловлено фосфорилированием эндотелиальной NO-синтазы в эндотелиальных клетках в результате активации протеинкиназы В [152].

Улучшение эндотелиальной функции на фоне агрессивного лечения статинами показано как в обсервационных наблюдениях [61], так и в рандомизированных исследованиях. Так 4-х недельное лечение симвастатином сопровождалось существенным улучшением функции эндотелия при оценке методом поток-опосредованной дилатации по сравнению с эзетимибом [112]. Уровень холестерина ЛНП является основным фактором сосудистой эндотелиальной дисфункции [25] и даже краткосрочное лечение статинами до КШ приводит к быстрому улучшению функции эндотелия как в артериях так и венах [35]. Тем не менее, показано, что статины оказывают также прямое влияние на эндотелиальную функцию путем непосредственного ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы в сосудистой стенке, независимо от каких-либо эффектов на уровень ЛНП. Таким образом, воздействие на мевалонатный путь представляется рациональной и прямой терапевтической целью улучшения биологических свойств венозного шунта [163, 35].

1.4.4 Статины и вазоспазм/острый тромбоз венозных шунтов

Сосудосуживающие вещества, такие как эндотелин-1 (ЭТ1) и ангиотензин способны нейтрализовать сосудорасширяющий эффект NO и потенциально оказывать влияние на миграцию/гиперплазию ГМК и формирование неоинтимы [172]. Установлено, что статины через Rho-зависимый механизм уменьшают экспрессию генов препроэндотелина-1 [81]. Кроме того, симвастатин ингибирует

ЭТ1-опосредованное сокращение аорты крысы. Этот эффект устраняется применением мевалоната, и, с другой стороны, имитируется ингибиторами геранил-геранил-трансферазы [117]. В недавнем исследовании правастатин подавлял вазоконстрикторный эффект ЭТ1 у крыс, усиливая выделение NO [72]. Таким образом, статины могут потенциально предупреждать спазм сосудистых шунтов при КШ, что особенно актуально в раннем послеоперационном периоде.

Лечение статинами может потенциально влиять на активность тромбоцитов и формирование тромба, что является основным механизмом острой несостоятельности венозного шунта. При экспериментальном моделировании острого повреждения сонной артерии у свиней, внутривенное введение ловастатина снижало агрегацию тромбоцитов и образование тромба [122]. Лечение статинами лиц с гиперхолестеринемией и сниженной тромбоксан-зависимой активностью тромбоцитов приводило к модификации измененной агрегации тромбоцитов за счет улучшения внутриклеточного окислительно-восстановительного статуса [128,80]. Таким образом, применение статинов может обеспечить венозный шунт дополнительной защитой от острого тромбоза, независимо от их липидснижающего влияния.

1.4.5 Статины и гиперплазия интимы венозных шунтов

Гиперплазия интимы характеризуется миграцией и пролиферацией ГМК, накоплением внеклеточного матрикса в интимае и, наконец, образованием бляшек в венозном шунте [164]. Применение статинов на изолированной человеческой вене уменьшает пролиферацию ГМК и подавляет гиперплазию интимы через мевалонатный путь [157], предотвращая Rho/Rock- активацию эндотелиальных клеток [170]. В соответствии с этими выводами, на модели циклического растяжения изолированной вены человека *ex vivo*, статины предупреждали пролиферацию ГМК путем ингибирования Rho/Rock-регуляции [97].

Аналогичным путем в ГМК вен человека опосредуется симвастатин-индуцированное ингибирование матриксной металлопротеиназы-9, которая участвует в гиперплазии интимы [160].

1.4.6 Статины и сосудистое воспаление венозных шунтов

Хорошо известно, что атеросклероз - это, в первую очередь, воспалительный процесс, включающий миграцию моноцитов из крови в субэндотелиальное пространство, сопровождающуюся повышением уровня провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии. Далее ЛНП окисляются, из макрофагов образуются пенистые клетки [192]. Инкубация человеческих эндотелиальных клеток и моноцитов с симвастатином снижает экспрессию хемокиновых рецепторов и провоспалительных генов за счет ингибирования геранилгераниловой прениляции белка [162]. Инкубация HUVEC с симвастатином сопровождается снижением TNF α -опосредованным захватом моноцитов [47]. Кроме того, на модели ранней артериализации венозного шунта симвастатин снижал экспрессию CD40 и его растворимого лиганда через мевалонат-зависимый механизм [45]. У нокаутных по аполипопротеин E/ЛНП-рецепторам мышей с атеросклеротическим поражением аторвастатин снижал уровень циркулирующего моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), а также фактора адгезии клеток сосуда-1 (VCAM-1) и внутриклеточной адгезивной молекулы-1 (ICAM-1) [120]. У лиц без гиперхолестеринемии симвастатин уменьшал захват моноцитов путем ингибирования CC2-хемокинового рецептора (CCR2) [78].

Таким образом, прием статинов является чрезвычайно важным фармакологическим вмешательством с целью улучшения клинических исходов КШ. Это отчасти объясняется их благотворным влиянием на биологию венозного трансплантата, хотя для подтверждения этого необходимы исследования по изучению детальных молекулярных механизмов, опосредствующих влияние

препаратов в отношении краткосрочных и долгосрочных эффектов препаратов на венозный шунт. Это позволит выявить новые терапевтические мишени в этих трансплантатах и может привести к разработке новых стратегий, нацеленных на биологию венозных трансплантатов в будущем.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

С целью решения поставленных в исследовании задач и достижения цели исследования было включено 106 пациентов со стабильными формами ИБС. Средний возраст пациентов на момент исследования составил $51,4 \pm 7,9$ года. При распределении больных по полу, обследуемую группу составили 80 мужчин и 26 женщин, средняя продолжительность течения ИБС в виде стенокардии напряжения составила $4,1 \pm 3,5$ лет. 49 % больных перенесли ИМ в анамнезе. 81 пациент (76 %) в качестве сопутствующей патологии имел гипертоническую болезнь. Фракция выброса левого желудочка по Симпсону в среднем значении была $55,4 \pm 8,1\%$. 41 пациент (39%) на момент исследования активно курили, при этом анамнез курения был у 55 (52%) пациентов. Отягощенная наследственность по ИБС прослеживалась у 52 (49%) больных. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $26,8 \pm 3,2$ кг/м², сахарным диабетом 2 типа страдали 14% пациентов (Таблица 3).

Таблица 3 - Характеристика пациентов на момент включения в исследование

Признаки	Число пациентов (n=106)	%
Женщины	26	25
Мужчины	80	75
Наследственность	52	49
Гипертоническая болезнь	81	76
Сахарный диабет	15	14

Курение	41	39
ИМ в анамнезе	49	46
Дислипидемия	75	70

Стенокардия напряжения диагностирована при обследовании у всех пациентов. 11 (10%) больных имели клинику стенокардии IV ФК, 78 (74%) пациентов - III ФК, и 17 больных (16 %) имели стенокардию напряжения II ФК (Рисунок 3).

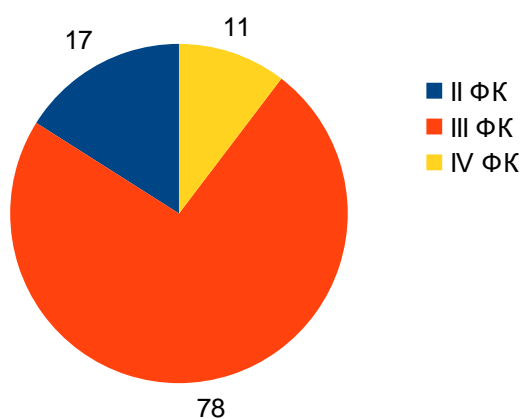


Рисунок 3 - Распределение пациентов по функциональному классу стенокардии

Пациентам непосредственно перед операцией выполнена стресс-эхокардиографическая проба с целью верификации диагноза ИБС и определения коронарного риска. Оперативное вмешательство проходило в двух формах: полной, когда шунтированию подвергались все артерии диаметром более 1,5 мм и стенозом более 50%, и неполной реваскуляризации миокарда. Полная реваскуляризация проводилась у 88% больных, неполная – у 12%. Все пациенты, включенные в исследование, получали оптимальную медикаментозную терапию, включая бета-адреноблокаторы и антиагреганты. При лечении гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности применялись иАПФ. При

непереносимости β -блокаторов пациенты получали антагонисты кальция.

Критерием исключения из анализируемой группы являлись: перенесенное ОНМК, ранние стадии ИМ, сахарный диабет 1 типа, симптоматические формы артериальной гипертензии, текущие острые инфекционные заболевания, тяжелая почечная и печеночная недостаточности, сердечная недостаточность III-IV класса, системные заболевания соединительной ткани.

2.2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках выполненной работы было проведено 2 проекта исследования:

1. При остром наращивании дозы аторвастатина, реэскалационной терапии, у 42 пациентов с ИБС определялась клинико-лабораторная безопасность данной терапии и выраженность ее влияния на уровень гомоцистеина и суммарного содержания NO в плазме крови (Рисунок 4).



Рисунок 4 — Дизайн исследования по оценке безопасности ”реэскалационной” терапии аторвастатином и ее влияния на суммарный уровень NO и гомоцистеина при КШ.

До проведения хирургического лечения данные пациенты были госпитализированы и рандомизированы в две группы: контрольная и основная группы. Пациенты получавшие аторвастатин 20 мг/сут составили контрольную группу. Пациенты основной группы за 12 часов и за 2 часа до КШ получали аторвастатин в дозе 80 мг. В обеих группах (контрольная и основная) назначение аторвастатина было восстановлено в первый день послеоперационного периода и продолжалось в течение госпитализации с последующими рекомендациями по приему на амбулаторном этапе.

Доза аторвастатина в послеоперационном периоде подбиралась индивидуально для достижения целевых значений ХС ЛНП. Наблюдение за пациентами включенными в исследование продолжалось в течение трех недель. Во время первого визита и рандомизации выполнены первичный осмотр пациентов, клиническое и биохимическое исследование крови, фенотипирование липидов, определен уровень печеночных ферментов, КФК, суммарное содержание NO и уровень гомоцистеина. Повторное определение суммарного содержания NO и гомоцистеина осуществлялось непосредственно перед КШ, после реэскалации дозы аторвастатина. Через 24 часа после операции КШ, был проведен биохимический анализ крови, а также контролировались ферменты печени и КФК. На третьем этапе исследования (до выписки пациента из стационара) осуществлялся полный клинико-лабораторный контроль.

Основными негативными событиями, которые оценивались во время проведения данного исследования, являлись: смерть по любой причине, нефатальный ИМ (согласно консенсусу ESC/ACC/ANA/WHF 2018), развитие послеоперационной фибрилляции предсердий (записанные эпизоды ≥ 5 мин), нефатальные цереброваскулярные события, необходимость повторной реваскуляризации миокарда.

Для изучения референтных интервалов количества NO у лиц без патологии сердечно-сосудистой системы были проанализированы пробы плазмы 58

здоровых добровольцев. В эксперименте были 31 человек в возрасте от 18 до 25 лет, и 27 человек возраста 48-67 лет. Среди здоровых добровольцев АД было от 110/70 до 140/90 мм.рт.ст. Основные критерии для участия в исследовании - отсутствие хронических заболеваний и острых воспалительных процессов.

2. Во второй части исследования, для изучения морфологических особенностей БПВ у больных с ИБС, анализа гиполипидемического эффекта розувастатина в высокой дозе, его переносимости и влияния на активность пролиферативных процессов в БПВ включено 64 пациента, направленных на хирургическую реваскуляризацию миокарда. Все пациенты являлись жителями Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Пациенты после компьютерной рандомизации разделены на две группы: контрольную и основную. В контрольной группе пациенты продолжали принимать назначенный на амбулаторном этапе симвастатин 20 мг/ сутки, в основной группе симвастатин заменяли розувастатином и предлагали в максимально рекомендованной дозе - 40 мг / сутки.

Общая продолжительность догоспитального периода наблюдения за результатами лечения высокодозной терапией розувастатином составила 4 недели. Исследование включало три этапа. На первом этапе проводилось физикальное обследование пациентов, общеклиническое и биохимическое исследование крови с определением ОХ, ХС ЛНП, ТГ и ХС ЛВП . Контроль уровня печеночных ферментов и КФК осуществлялся через 2 недели. На заключительном третьем этапе (накануне операции) было проведено полное контрольное обследование пациентов с повторным определением уровня липидов крови. Утром в день операции пациенты принимали последнюю дозу розувастатина, и далее продолжали прием препарата на протяжении послеоперационного периода, периода госпитализации, а также на этапе амбулаторного лечения. Морфологические особенности БПВ были изучены в образцах, полученных во время операции КШ.

После завершения госпитального периода исследования всем пациентам контрольной и основной групп было рекомендовано применение высокодозной терапии розувастатином. В отдаленном периоде доступным осмотру были 61 пациент. Через 12 месяцев после КШ анализировалась приверженность пациентов к рекомендованной терапии статинами, показатели липидного обмена, биохимические параметры и клинический эффект выполненной реваскуляризации миокарда. Готовность пациентов к медикаментозному лечению определялась в процессе устного опроса, изучения соответствия выбранных терапевтических методов назначениям врача, оценки регулярности приема препарата пациентами. Приверженность к терапии определялась на основании следования рекомендациям в течение 85 % времени отчетного периода.

2.3 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.3.1 Забор материала

Все включенные в исследование пациенты сдавали кровь на анализ из локтевой вены в промежуток между 8 и 9 часами, после двенадцатичасового голода. Сыворотку крови получали с помощью центрифугирования в течение 5 минут при 1500 об/мин. Хранение образцов сыворотки осуществлялось в аликвотах по 1,0 мл при -25°C . Повторного размораживания сыворотки при лабораторном анализе не допускалось.

Во время операции КШ были получены образцы БПВ, предназначенные для выделения РНК сегменты обрабатывались в стерильном физиологическом растворе, а затем в растворе RNAJainer, хранение было при температуре 4 градуса.

2.3.2 Методика определения окислов азота

В работе использован современный ферментативный способ определения суммы окислов азота NO с использованием нитратредуктазы [129,130,174]. Концентрацию NO в плазме крови определяли с помощью реактива Грисса после восстановления нитратов под действием НАДН-зависимой рекомбинантной нитратредуктазы из *Arabidopsis thaliana*. Избыток НАДН, мешающий реакции Грисса, удаляли окислением за счет ферментативной реакции в присутствии лактатдегидрогеназы и избытка пирувата натрия. Анализ и его калибровку проводили методом добавок раствора нитрата натрия к образцам плазмы крови без депротеинизации.

2.3.3 Методика определения общего гомоцистеина

Определение общего гомоцистеина осуществляли с помощью ВЭЖХ-анализа. Это быстрый и чувствительный метод количественной оценки гомоцистеина в плазме крови с помощью HPLC. Дитиотреитол в качестве водорастворимого агента использовался в качестве восстановителя как для белковых, так и для небелковых дисульфидов. Дитиотреитол реагирует со смешанными дисульфидами до 60°C в течение 10 мин. Восстановленные аминотиолы и гомоцистеин легко получали с помощью 2-нитробензойной кислоты и полученное поглощение ультрафиолетом в пределах 330 нм определяли методом ВЭЖХ [175].

2.3.4 Методика определения липидного спектра сыворотки крови

С целью изучения уровня концентрации холестерина в сыворотке крови, а также различных липидных фракций сыворотки крови использовался прямой

гомогенный ферментативный колориметрический метод. В качестве оборудования был выбран универсальный биохимический анализатор «Hitachi-902», предполагающий применение реактивов компании «Roche Diagnostics» (Германия).

В основе ферментативного колориметрического метода – принцип добавления к образцу сыворотки крови фермента холестеролэстеразы, усиливающего процесс расщепления эфиров холестерина с выделением свободного холестерина, а также жирных кислот. Затем она окисляется холестеролоксидазой до холестерол-4ен-3-она и перекиси водорода. Концентрация перекиси водорода определяется количественно по реакции с фенолом и 4-аминофеназоном в присутствии пероксидазы. при образовании цветного. Интенсивность цвета полученного соединения, о-хинонимина, измерялась фотометрическим методом. Концентрации холестерина была прямо пропорциональна полученным результатам.

Фенотипирование липидов выполнялось аналогично методике определения ОХ, с проведением предварительной преципитации всех фракций липопротеидов с помощью детергента. Затем определялись концентрации холестерина в растворенной в детергенте целевой фракции липопротеидов.

Концентрация ТГ сыворотки крови определялась при помощи аналогичного лабораторного оборудования и наборов реактивов. В основе метода – ферментативный гидролиз ТГ с образованием глицерина и жирных кислот. В процессе исследования свободный глицерин фосфорилировался и окислялся до дигидроацетонфосфата. На заключительном этапе образовывалась перекись водорода, чья концентрация была прямо пропорциональна концентрации ТГ.

2.3.5 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование

Взятый для гистологического исследования интраоперационный материал подвергался фиксации в 10% формалине. После фиксации материал промывали.

Обезвоживание ткани производилось постепенно путем проведения ее через спирты возрастающей крепости. Затем материал заливался в парафин и Изготовленные срезы окрашивались раствором гематоксилина и 1-2% эозина. В качестве оборудования для морфометрического анализа использовался анализатор Leica Score.

Можно выделить следующие этапы алгоритма приготовления иммуногистохимических препаратов:

До стадии депарафинизации срезы помещали на 30 минут в термостат с температурой 56°C. Затем полученные срезы депарафинизировались в ксилоле, абсолютном спирте и 96° этиловом спирте. Затем срезы освобождаются от парафина, на них блокируют неспецифическое связывание белков и эндогенную пероксидазную активность.

Кипячение в ЭДТА-буфере с последующим промыванием в Трис-буфере с Tween 20. Инкубация с первичными антителами в течение 18 часов, при 6°C. Разведение первичных антител проводили следующим образом: Ki-67 1:400, Bcl-2 в 1:200, TGF-beta 1:200 с помощью жидкости для разведения антител Dako. Инкубация с вторичными антителами Real Rabbit/Mouse (Dako) с последующим промыванием в в Трис-буфере с Tween 20.

Реакция с диаминобензидином в течении пяти минут. Промывание в течение 3-х минут в дистиллированной воде. Докрашивание ядер гематоксилином и обезвоживание в 96° спирте, карбол-ксилоле и ксилоле. Среда для приготовления срезов - Bio Mount.

В нашем исследовании применялись реактивы фирмы "Dako" и «Novocastra». Положительная реакция иммуногистохимически выявляется в виде тёмно-коричневого окрашивания ядер.

2.3.6. Методика проведения стресс-эхокардиографии

Для проведения стресс-эхокардиографического теста (стресс-ЭхоКГ)

использовался велоэргометр SECA «Cardiotest-100» (Германия) и аппарат Philips Ultrasound Inc iE33 (США). В основе теста – методика постепенного возрастания нагрузки с интервалом 2 минуты от 50 Вт по 25 Вт. Артериального давления измерялось на каждой ступени после первой минуты ступени. Тестирование проводилось при помощи программы «Альтоника» (Россия).

Эхокардиографическое исследование проводилось в два этапа: до физических нагрузок у пациента и после. На первом этапе анализировались изображения сердца пациента в трех стандартных эхографических позициях. По завершении физических нагрузок исследовались эхокардиографические изображения сердца пациента в тех же проекциях. До и после физической нагрузки фиксировались и сравнивались изображения в 22 стандартных сегментах левого желудочка, что позволяло визуально выявить наличие возможных нарушений регионарной сократимости миокарда.

Основными критериями оценки результатов стресс-ЭхоКГ стали клинический, электрокардиографический и эхокардиографический критерии. В качестве положительного клинического критерия рассматривалось возникновение приступа стенокардии, оцениваемого по шкале Борга. Положительным ЭКГ критерием считается появление ишемического смещения сегмента ST на 1 мм и более. Положительным эхокардиографическим критерием считалось появление или усиление локальных нарушений сократительной способности миокарда левого желудочка, не менее чем в двух сегментах.

2.3.7 Методика выполнения коронароангиографии

После проведения всех неинвазивных обследований выполнялась коронароангиография (КАГ). Исследование проводилось феморальным доступом по методике M.Judkins. В коронарные артерии вводилось в количестве 5-10 мл на каждую инъекцию контрастное вещество (ультравист, омнипак). С целью

визуализации коронарного русла для каждого пациента выбирались оптимальные проекции. Для съемки коронарных артерий с частотой 25 кадров секунду использовалась дигитальная установка NICOR (фирма "Siemens", Германия). Степень и локализацию поражения коронарного русла оценивали визуально, а также с помощью определенных программ коронарного анализа.

В первую очередь, в процессе визуального анализа коронарограмм, оценивалось состояние основных коронарных артерий и их ветвей, определялся тип кровоснабжения, а также калибр, положение, специфика контуров коронарных артерий. С целью выявления степени тяжести коронарного атеросклероза оценивался характер поражения основного ствола ЛКА, количество пораженных сосудов, вид поражений (диффузный или дискретный), локализация эпицентра поражения (проксимальная или дистальная).

2.4 СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В основе статистической обработки полученных результатов – U-критерия Манна-Уитни, а также дисперсионный анализ по Фишеру. Коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена для непрерывных и постоянных переменных использовались с целью определения связей случайных величин. Для выявления дихотомических переменных применялся точный тест Фишера и критерий Хи-квадрата.

Средние значения в работе представлены как среднее, стандартная ошибка среднего. Полученные данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программного пакета Statistica 6.0.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ РЕЭСКАЛАЦИИ ДОЗЫ АТОРВАСТАТИНА ПЕРЕД КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА СУММАРНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОКСИДОВ АЗОТА И УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА

3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЭСКАЛАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ

Согласно дизайну исследования (глава 2.2) в исследование включались пациенты со стабильной стенокардией напряжения II-IV ФК и запланированным КШ. Всего было отобрано 42 пациента. Отдельным критерием включения являлась исходная терапия аторвастатином на амбулаторном этапе в дозе 20 мг/сутки не менее 30 дней. В исследовании приняли участие 34 мужчины и 8 женщин. Возраст пациентов на момент исследования составил $56,8 \pm 10,4$ года. В Таблице 4 представлены исходные характеристики пациентов, включенных в исследование.

Таблица 4 - Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристики	Контрольная группа (n-21)	Основная группа (n-21)
Возраст	$57,2 \pm 9,4$	$54,8 \pm 8,1$
Женщины	3	4

Мужчины	18	17
ФК стенокардии		
II ФК	4	5
III ФК	14	12
IV ФК	3	4
Поражения коронарного русла		
однососудистое	1	-
двухсосудистое	4	3
трехсосудистое	16	18
ствол ЛКА	4	5
ИМ в анамнезе	8	7
ЧКВ в анамнезе	4	5
АКШ в анамнезе	1	-
Фракция выброса		
более 50%	18	17
менее 50%	3	4
Перенесенное ОНМК	2	1
ТИА в анамнезе	1	2
ХОБЛ	4	3
Артериальная гипертензия	20	19
СД	5	4
СД инсулинпотребный	2	2
Отягощенная наследственность	15	14
Курение	14	15
Атеросклероз периферических артерий	4	4
Терапия		

Ацетилсалициловая к-та	21	20
иАПФ/сартаны	15	16
В-адреноблокаторы	19	18

В Таблице 5 представлены основные характеристики липидного профиля пациентов контрольной и основной групп, получавших ранее терапию аторвастатином на протяжении 30 дней в дозе 20 мг/сутки и готовящихся к плановому КШ.

Таблица 5 - Характеристика липидного профиля пациентов

Показатель ммоль/л	Основная группа (n=21)	Контрольная группа (n=21)
Общий холестерин	5,2±0,8	5,1±0,85
ХС ЛПВП	1,03±0,85	1,07±0,95
Триглицериды	1,68±0,2	1,61±0,3
ХС ЛПНП	3,08±0,8	2,81±0,4

Согласно данным, представленным в Таблице 5, у пациентов обеих групп имела место выраженная гиперхолестеринемия. Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений исследуемой группы больных и планируемую реваскуляризацию миокарда, доза назначенного на амбулаторном этапе аторвастатина следует признать минимальной и недостаточной.

Существенной динамики показателей липидного профиля непосредственно после проведенного оперативного лечения в обеих группах пациентов получено не было. При анализе объема выполненного хирургического вмешательства, клинических и анамнестических данных у пациентов обеих групп, значимых

различий также выявлено не было. У 2 пациентов КШ было проведено без искусственного кровообращения, т.е. на работающем сердце. У остальных пациентов, без значимой разницы по группам, длительность применения АИК составила $93,2 (\pm 14,6)$ мин. Время пережатия аорты составило $62,3 (\pm 13,3)$ минут, среднее количество шунтов 3,1.

В большинстве случаев (62%) послеоперационный период протекал без особенностей. В остальном, среди осложнений, возникающих в послеоперационном периоде, можно выделить постперикардотомный синдром (19%) и фибрилляцию предсердий (16,7%). Остальные осложнения, такие как пневмоторакс, пневмония, ОНМК ишемического типа, периоперационный ИМ встречались гораздо реже (Рисунок 4).

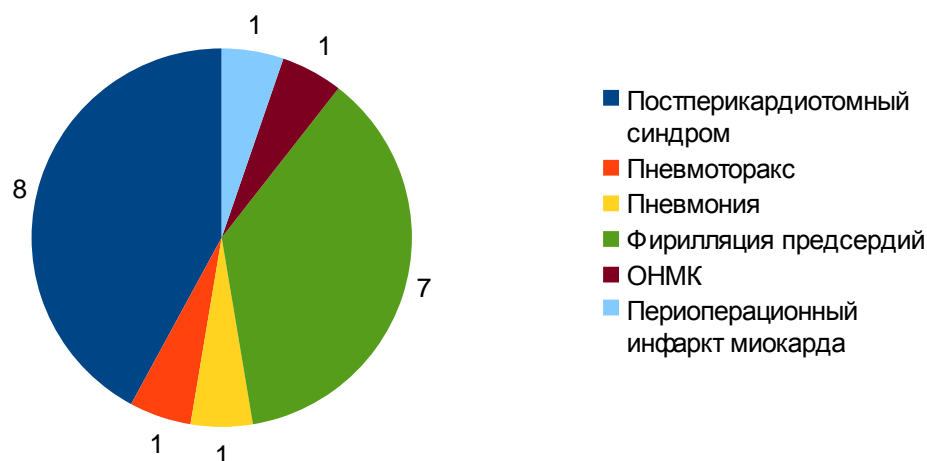


Рисунок 4 - Структура послеоперационных осложнений

Фатальных осложнений не зафиксировано. Количество значимых осложнений у пациентов было минимальным и не представлялось целесообразным рассматривать их в контрольной и основной группах отдельно. Главной целью клинической части исследования была оценка лабораторной безопасности и переносимости острого наращивания дозы статинов перед реваскуляризацией миокарда.

На первом этапе исследования существенных различий по основным показателям (АСТ, АЛТ, общая КФК) в обеих группах пациентов зафиксировано не было за исключением одного случая, когда у пациента отмечалось однократное повышение уровня АЛТ в 1,5 раза от верхней границы нормы с последующей нормализацией. При послеоперационном наблюдении увеличение трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с нормой зафиксировано у двух пациентов из общего числа обследуемых (один случай в основной и один случай в контрольной группах), в дальнейшем отмечалась обратная динамика и нормализация показателей в течение 4-10 дней. Ни в контрольной, ни в основной группах повышение КФК в 4 и более раз зарегистрировано не было.

Полученные в результате исследования данные позволяют утверждать, что резкалационная терапия аторвастатином перед КШ по традиционным биохимическим лабораторным показателям является безопасной.

3.2 ВЛИЯНИЕ РЕЭСКАЛАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА СУММАРНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОКСИДОВ АЗОТА

Исходно для получения референтных значений у 2-х групп здоровых лиц определялись показатели концентрации суммарного содержания NO. В первую группу включены 31 человек в возрасте от 18 до 25 лет, во вторую 27 человек 48-63 лет. Показатели суммарного содержания NO составили 10,6 (4,6-19,9) мкмоль/л и 16,4 (9,3-36,8) мкмоль/л, соответственно (Таблица 6).

Исходно уровень NO в основной группе пациентов составил 16,9 (6,4-26,8) мкмоль/л, что выше, чем у доноров младшей возрастной группы ($p < 0,05$) и не имел значимого отличия от содержания суммы NO у доноров второй группы, соответствовавшей по возрасту этим пациентам.

Таблица 6 - Суммарное содержание NO у здоровых лиц и пациентов с реэскалацией дозы аторвастатина

	Здоровые лица 18-25 лет	Здоровые лица 48-63 лет	Реэскалация аторвастатином
NO мкмоль/л	10,6 (4,6-19,9)	16,4 (9,3-36,8)	16,9 (6,4-26,8)

Нами проведен анализ динамики активности NO при реэскалационной терапии аторвастатином у пациентов основной группы, которые получали исходно длительную терапию аторвастатином 20 мг/сутки. Было выявлено значимое снижение содержания NO на 1,6 (0,18-10,8) мкмоль/л к исходным значениям у пациентов, которым проводилось наращивание дозы аторвастатина перед КШ, что представлено на Рисунке 5.

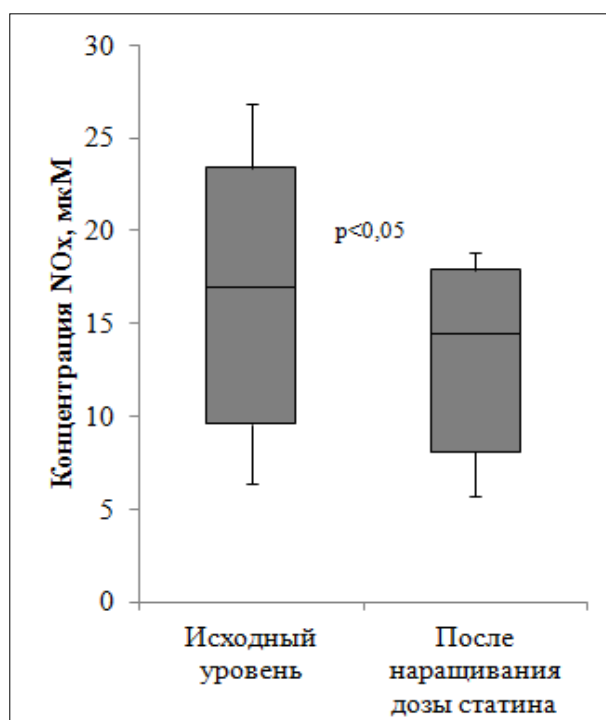


Рисунок 5 - Значения активности NO в основной группе пациентов в результате наращивания дозы аторвастатина

3.3 ВЛИЯНИЕ РЕЭСКАЛАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА

Как показали результаты исследования, у пациентов основной группы на фоне реэскалации дозы аторвастатина обнаружено снижение общего уровня гомоцистеина ($p < 0,05$) в плазме крови на 0,9 (0,17-2,69) мкмоль/л, в сравнении с исходными показателями - 8,7 (4,90-11,3) мкмоль/л, что представлено на Рисунке 6.

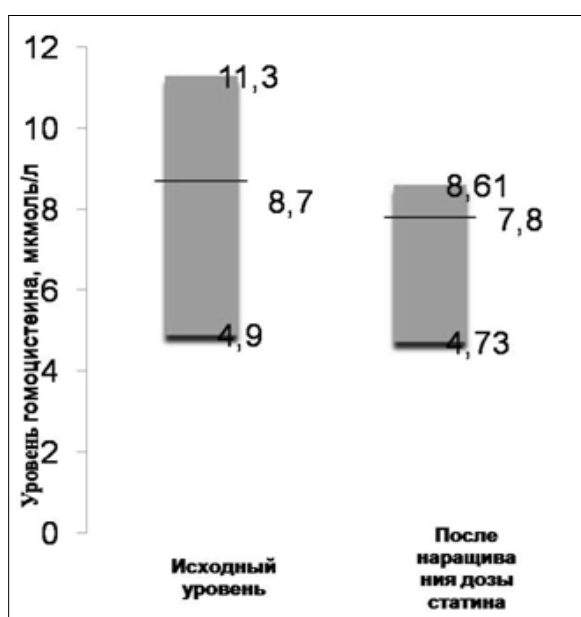


Рисунок 6 - Уровень гомоцистеина у пациентов основной группы в ходе наращивания дозы статина

3.4 ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

После проведения КШ всем пациентам был рекомендован прием

аторвастатина в дозе 40 мг/сутки. У двух больных терапию вернули к исходной, так как наблюдалась тенденция к повышению печеночных показателей (повышение АЛТ более чем в 3 раза). Повышение значений КФК и мышечные симптомы не выявлены.

Результаты гиполипидемической терапии к третьему визиту исследования у 40 пациентов принимающих терапию аторвастатином в высокой дозе показаны в Таблице 7.

Таблица 7 - Гиполипидемическое влияние высокодозной терапии аторвастатином у пациентов после коронарного шунтирования

Показатели (ммоль/л)	Исходно Аторвастатин 20 мг/сутки	Через 3 недели после КШ Аторвастатин 40 мг/сутки
Общий холестерин	5,2±0,5	4,5±0,4*
Триглицериды	1,64±0,2	1,54±0,14
ХС ЛНП	2,96±0,4	2,39±0,8*
ХС ЛПВП	1,02±0,7	1,08±0,5
*- p < 0,05		

Суммарно, через три недели терапии аторвастатином 40 мг/сут после КШ, значения ХС ЛНП снизились менее 2,6 ммоль/л у большинства пациентов (24 больных). У 8-и больных (20%) терапия привела к снижению ХС ЛНП до целевых цифр, т.е. менее 1,8 ммоль/л [67].

Таким образом, в результате выполненного исследования было получено значимое снижение содержания NO на 1,6 (0,18-10,8) мкмоль/л и уровня гомоцистеина на 0,9 (0,17-2,69) мкмоль/л в плазме крови к исходным значениям у пациентов, которым проводилось наращивание дозы аторвастатина перед КШ.

Можно предположить, что такое снижение уровня гомоцистеина на фоне высокоинтенсивной терапии статинами возможно приводит к уменьшению количества внутриклеточного S-аденозилгомоцистеина, что в свою очередь уменьшает торможение ответа NO-синтазы.

По некоторым литературным данным S-аденозилгомоцистеин имеет некоторые подавляющие эффекты, в частности на уровень деятельности NO-синтазы в эндотелиоцитах [15,16]. Положительное влияние на транспорт липопротеидами жирных кислот и холестерина, а также уменьшение связывания гомоцистеиновых остатков апобелками липопротеидов приводит к улучшению клеточных функций кровеносных сосудов [178,179].

В основе механизма увеличения исходного уровня NO, вероятно, лежит постепенная активация iNOS - индуцибельной NO-синтазы, что, в свою очередь, возможно обусловлено активацией моноцитов и макрофагов в ходе течения воспалительной реакции. Данные метаболические изменения приводят к вынужденному и необходимому увеличению синтеза NO для выполнения регуляторной функции. Базовый уровень суммарного содержания оксидов азота у лиц молодого возраста говорит нам о потенциально лучших условиях для выполнения регуляторной функции эндотелия.

Таким образом, можно предполагать, что метаболический сдвиг в виде снижения уровня NO и гомоцистеина является прогностически благоприятным процессом в отношении непосредственных результатов КШ на фоне резкалационной терапии аторвастатином.

ГЛАВА 4. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ, ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЕНОЗНЫХ ШУНТОВ ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ

4.1 ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ

Во второй части исследования (глава 2.2.) нами была проведена оценка гиполипидемического действия розувастатина у 64 пациентов перед КШ, рандомизированных в основную и контрольную группы. Пациенты контрольной группы продолжили назначенную на амбулаторном этапе терапию симвастатином 20 мг/сутки, а пациенты основной группы перешли на терапию розувастатином в дозе 40 мг/сутки.

Анализируя терапию через четыре недели получено, что розувастатин в дозе 40 мг у пациентов, ранее принимавших симвастатин 20 мг приводил к дополнительному снижению уровня общего холестерина на 20% ($5,5 \pm 0,6$ и $4,4 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно), ХС ЛНП на 29% ($3,81 \pm 0,4$ и $2,71 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно). Суммарно, 26% пациентов основной группы достигли целевых значений ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л согласно международным рекомендациям [24], у 56% пациентов достигнуто снижение ХС ЛНП менее 2,6 ммоль/л (Таблица 8).

Таблица 8 - Гиполипидемическое влияние розувастатина у пациентов после КШ, ранее получавших симвастатин 20 мг/сут

Показатель, ммоль/л	Основная группа (Розувастатин 40мг/сутки)		Контрольная группа (Симвастатин 20 мг/сутки)	
	Первично	Через 4 нед	Первично	Через 4 нед
ОХ	5,5 ± 0,6	4,4 ± 0,3*	5,6 ± 0,8	6,1 ± 0,6
ХС ЛНП	3,81 ± 0,4	2,71 ± 0,2*	3,68 ± 0,4	3,72 ± 0,3
ХС ЛВП	1,17 ± 0,7	1,26 ± 0,9	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,5
Триглицериды	1,81 ± 0,3	1,71 ± 0,2	1,78 ± 0,2	1,88 ± 0,2
*- p< 0,05				

Можно сделать вывод, что результатом высокоинтенсивной терапии розувастатином 40 мг/сутки в течение 4-х недель стало снижение значений ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л практически у четверти больных, а его снижение менее 2,6 ммоль/л достигнуто у половины. У пациентов контрольной группы на фоне текущего приема симвастатина в прежней дозе, как и предполагалось, динамики показателей липидного спектра не выявлено.

Анализ субъективных данных показал хорошую переносимость пациентами высокоинтенсивной терапии розувастатином. В процессе лечения лишь у одного пациента терапия была отменена по причине трехкратного повышения трансаминаз. В дальнейшем состояние пациента стабилизировалось и запланированное оперативное лечение было выполнено в полном объеме. Статин-ассоциированных мышечных симптомов в процессе данного отрезка исследования выявлено не было.

4.2 ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕНОЗНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ

При исходном анализе и распределении пациентов по тяжести поражения коронарного русла были получены следующие результаты: трехсосудистое поражения выявлено в более половине случаев, сочетание поражения ствола левой КА и других КА выявлено у пяти пациентов, двухсосудистое поражение у 25 пациентов (Рисунок 7).

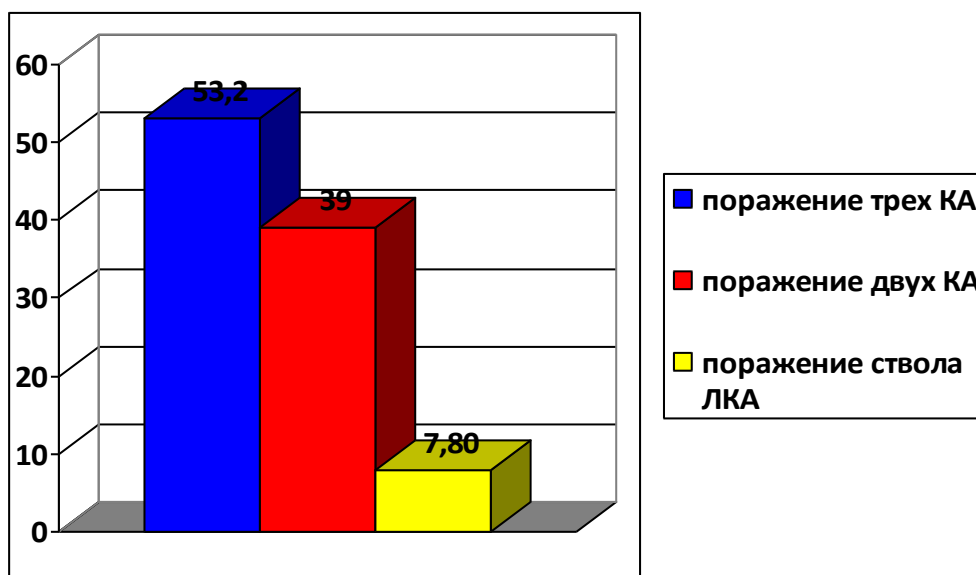


Рисунок 7 - Процентное распределение пациентов по характеру поражения коронарного русла

У всех обследуемых пациентов в качестве материала для шунтирования бассейнов КА различной локализации использовались венозные кондуиты, преимущественно в ходе реваскуляризации ОА и ПКА, тогда как для лечения поражений ПМЖА применялась в основном левая ВГА. Для шунтирования крупных диагональных ветвей ПМЖА использовались венозные аутотрансплантаты параллельно с аутоартериальным шунтом.

У 23 больных для оперативного лечения использовалось два венозных шунта, у 26 пациентов – три венозных шунта и у 15 больных - один шунт. Суммарно в процессе оперативного лечения рассматриваемого числа пациентов было имплантировано 139 венозных аорто-коронарных шунта.

В Таблице 9 показаны результаты морфологического исследования образцов вен у больных ИБС после КШ в обеих группах. Инфильтрация меди воспалительного генеза выявлена в 15 образцах вен, что составило 23,8%, лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация адвентиции - в 16 (25,4%). Данных свидетельствующих об атеросклеротическом процессе в венозном материале не получено. У 15 пациентов верифицирован хронический флебит, признаки флебосклероза имели место в 24 образцах. Толщина интимы по данным морфометрии составила в среднем $0,12 \pm 0,18$ мм, меди - $0,21 \pm 0,09$ мм.

Таблица 9 - Морфологическая характеристика венозных шунтов

	Контрольная группа $n=32$	Основная группа $n=31$	P
Гиперплазия интимы	28	29	-
Отношение гиперплазии интимы к меди			-
до 25%	11	13	-
26 - 50%	7	6	-
51 - 75%	4	5	-
76 -100%	2	2	-
более 100%	4	3	-
Продольные ГМК			
в интимае	19	17	-
в адвентиции	21	20	-

Количество слоев ГМК в меди			
до 9	13	24	-
до 20	16	6	p<0,05
более 20	3	1	p<0,05
Дистрофия интимы	28	29	-
Десквамация эндотелия	15	5	p<0,05

В контрольной группе пациентов, продолжавших прием симвастатина в предоперационном периоде, в 87,5 % случаев обнаружена гиперплазия интимы в образцах венозных тканей, при этом в 46,4 % случаев в виде циркулярной гиперплазии и в 53,6 % - очаговой. По морфометрическим показателям существенных различий между пациентами основной и контрольной групп выявлено не было (Таблица 9). Значимые отличия между исследуемыми группами выявлено нами при анализе показателей десквамации эндотелия. Данные изменения установлены в операционном материале у 15 пациентов контрольной и у только у 5 пациентов основной группы (Рисунок 8).

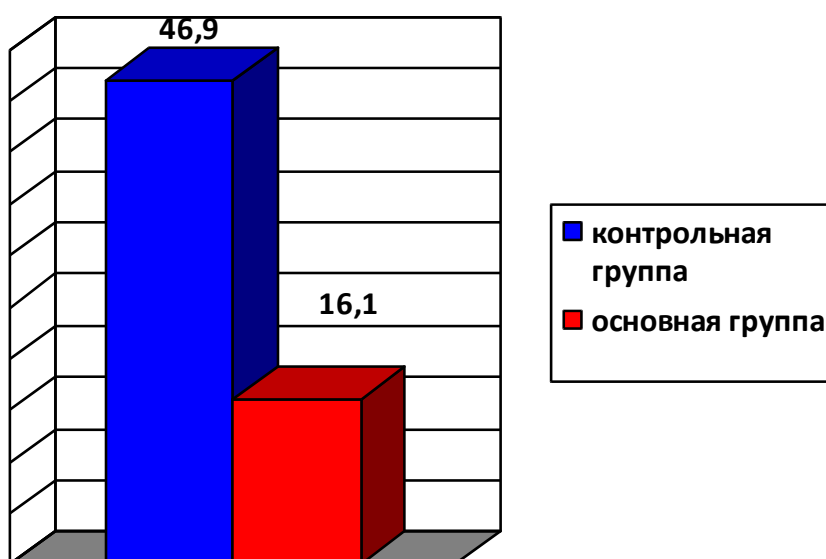


Рисунок 8 - Влияние розувастатина 40 мг/сутки на десквамацию эндотелия БПВ

В группе пациентов, продолжавших прием симвастатина 20 мг/сутки в предоперационном периоде, каркас вен был усилен наличием в интима продольных слоев ГМК в 62,5% случаев, в адвентиции в 68,7%. Значимой разницы по сравнению с основной группой не наблюдалось. Тем не менее, нами установлена достоверная разница по показателю слоистости ГМК меди у пациентов, получавших розувастатин в дозе 40 мг/сут. У большинства пациентов контрольной группы количество слоев ГМК венозного шунта составляло 10-19, а в основной группе, в подавляющем большинстве случаев, до 9 (Рисунок 9, Таблица 9).

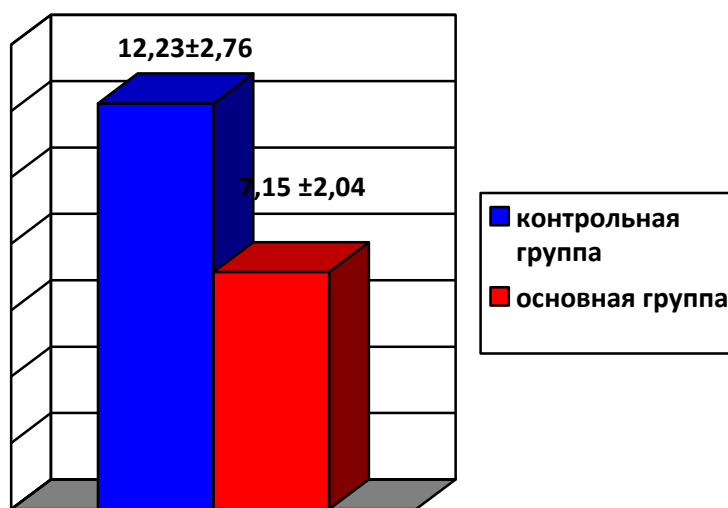


Рисунок 9 - Слоистость ГМК меди у пациентов основной и контрольной групп

Антиген Ki-67 участвует практически во всех фазах митотического цикла и отражает степень пролиферации клеток [169]. Иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности с анализом экспрессии Ki-67 в нашем исследовании показало снижение пролиферации как клеток эндотелия, так и ГМК в группе пациентов, получавших высокоинтенсивную терапию розувастатином 40 мг/сутки (Таблица 10, Рисунок 10).

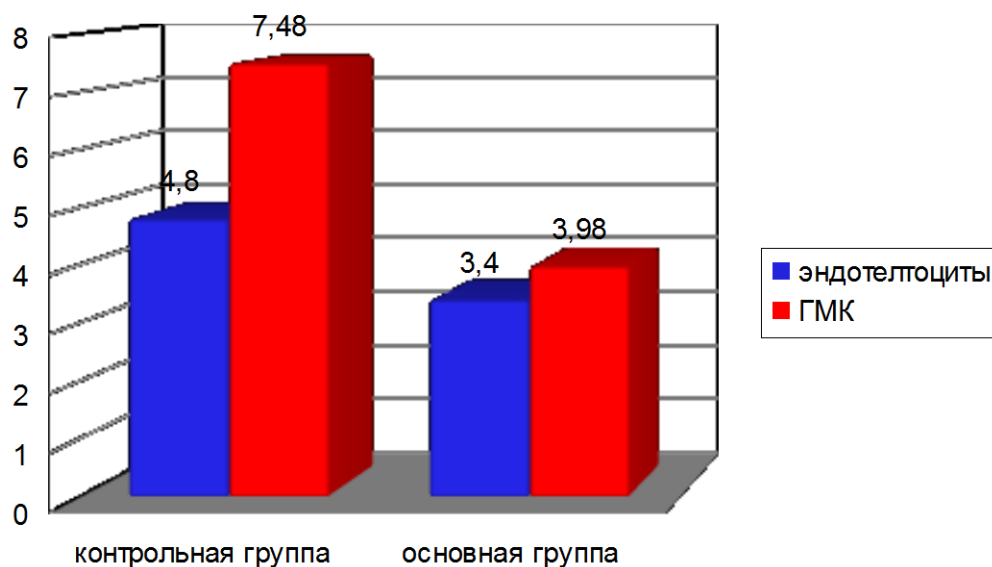


Рисунок 10 - Влияние розувастатина 40 мг/сутки на экспрессию Ki-67 в эндотелиоцитах и ГМК венозных трансплантатов

Таблица 10 - Пролиферативная активность эндотелиоцитов и ГМК венозных шунтов по экспрессии Ki-67

Пациенты	Ki-67, %	
	Эндотелиоциты	ГМК
Контрольная группа (n-32)	4,8±0,04	7,48±0,06
Основная группа (n-31)	3,4±0,03*	3,98±0,02*
*- p<0.05		

4.3 АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Всем пациентам основной и контрольной групп после перенесенного КШ, учитывая очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [24], был рекомендован прием розувастатина в высокой дозе 40 мг в сутки.

При анализе отдаленных результатов КШ установлена высокая эффективность влияния реваскуляризации миокарда на клиническое течение ИБС у подавляющего большинства пациентов. В течение всего срока послеоперационного наблюдения не было зафиксировано случаев летального исхода среди обследуемых больных ИБС. Клинический рецидив стенокардии развился у 12 (19,7%) пациентов и проявился в виде стабильной стенокардии напряжения различных функциональных классов (Рисунок 11).

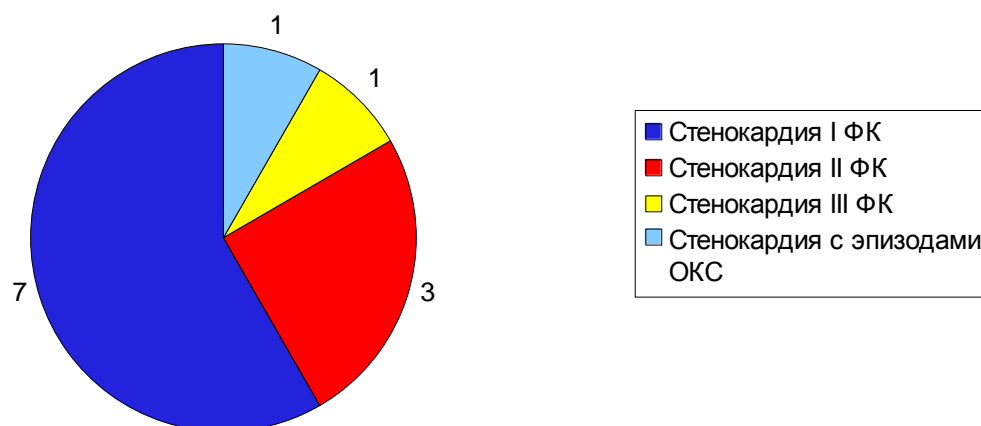


Рисунок 11 - Распределение пациентов с рецидивом ишемии миокарда в % через 12 месяцев после КШ (n-12)

Для объективизации результатов реваскуляризации миокарда в плановом порядке всем пациентам вне зависимости от предъявляемых жалоб или отсутствия таковых было выполнено Стресс-Эхокг. Признаки преходящей ишемии миокарда выявлены у 12 больных. По результатам проведенного теста у одного

пациента, предъявляющего жалобы на ангинозные боли нагрузочный тест был отрицательным. В свою очередь, у другого пациента без клинических признаков стенокардии при проведении нагрузочного теста верифицированы признаки безболевого ишемии миокарда (Таблица 11).

Таблица 11 - Соотношение клинических симптомов и результатов нагрузочного теста у пациентов после коронарного шунтирования

Стенокардия	Нагрузочный тест (n=61)	
	отрицательная (n=49; 80,3%)	положительная (n=12; 19,7%)
Нет	48 (97,9%)	1 (2,1%)
Есть	1 (8,3%)	11 (91,7%)

Для выявления показателей, влияющих на рецидив клиники стенокардии, все пациенты после проведенного стресс-ЭхоКГ были разделены на две группы в зависимости от результатов теста.

По результатам анализа факторов риска рецидива ишемии миокарда было выявлено, что положительный стесс-тест регистрировался чаще у лиц более молодого возраста (Таблица 12).

Таблица 12 - Исходная клиническая характеристика пациентов

Признаки	Отрицательный ишемический тест (n=49; 100%)	Положительный ишемический тест (n=12 100%)
Возраст, годы	59,4±0,9	55,8±1,5 *

Пол: мужской женский	34(70%) 15 (30%)	10(83,3%) 2 (16,7%)
Давность заболевания, годы	5,4±0,6	5,9±0,8
Дебют ИБС: ИМ нестабильная стенокардия стенокардия напряжения	12(24,5%) 6 (12,2%) 31 (63,2%)	3 (25%) 1 (8,3%) 8 (66,7%)
Количество инфарктов миокарда в анамнезе: 0 1 2 3	35 (71,5%) 9 (18,4%) 3 (6,1%) 2 (4%)	6 (50%) 3 (25%) 2 (16,7%) 1 (8,3%)
Характер течения ИБС до КШ: стенокардия напряжения II ФК стенокардия напряжения III ФК IV ФК и стенокардия покоя	9 (18,4%) 38 (77,6%) 2 (4%)	1 (8,3%) 7 (58,3%)* 4 (33,3%)*
* p<0,05 по сравнению с пациентами с отрицательным ишемическим тестом *** p<0,001 по сравнению с пациентами с отрицательным ишемическим тестом		

Выявлена зависимость между более тяжелым течением ИБС и положительным нагрузочным тестом после реваскуляризации ($r=0,50$; $p<0,001$). Так, у больных с положительным нагрузочным тестом чаще встречалась стенокардия напряжения высокого функционального класса и стенокардия покоя в анамнезе. У пациентов, перенесших ИМ в анамнезе, не обнаружено различий по частоте рецидива стенокардии и ишемии после реваскуляризации миокарда (Таблица 12).

Зависимость отдаленных результатов КШ от других традиционных факторов риска ССЗ представлены в Таблице 13. Следует отметить, что после проведения КШ увеличился процент некурящих пациентов - 83,65% (n-51), тем не менее 10 пациентов (16,4%) продолжали курить после вмешательства.

Положительный ишемический тест у некурящих пациентов и отказавшихся в послеоперационном периоде от курения больных выявлялся реже (12,2%), по сравнению с пациентами, продолжавшими курить после КШ (33,3%). Подавляющее большинство пациентов как с отрицательным, так и с положительным ишемическим тестом имели артериальную гипертензию, дислипидемию, а также анамнез в виде отягощенной наследственности по ИБС.

Таблица 13 - Факторы риска ИБС в группах пациентов с положительным и отрицательным ишемическим тестом после коронарного шунтирования

Признаки	Отрицательный ишемический тест (n=49; 100%)	Положительный ишемический тест (n=12; 100%)
Курение: не курившие	23 (47%)	2 (16,7%)
курившие до КШ	20 (40,8%)	6 (50%)
курившие после КШ	6 (12,2%)	4 (33,3%)*
Сахарный диабет тип 2:		
нет	40 (81,6%)	0 (83,3%)
есть	9 (18,4%)	2 (16,7%)
Нарушение толерантности к глюкозе	2 (4%)	1 (8,3%)
ИМТ: норма	23 (47%)	6 (50%)
избыточная масса тела	20 (40,8%)	4 (33,3%)
ожирение I ст.	5 (10,2%)	2 (16,7%)
ожирение II ст.	1 (2%)	0
Гиперлипидемия: нет	20 (40,8%)	4 (33,3%)
есть	29 (59,2%)	8 (66,7%)

Артериальная гипертензия:		
нет	10 (20,4%)	2 (16,7%)
есть	39 (79,6%)	10 (83,3%)
Отягощенная наследственность		
по ИБС: нет	13 (26,5%)	3 (25%)
есть	36 (73,5%)	9 (75%)
*p<0,05 по сравнению с пациентами с отрицательным ишемическим тестом		

Фракция выброса левого желудочка и основные исходные показатели КАГ у больных с положительным и отрицательным ишемическим тестом не различались (Таблица 14).

Таблица 14 -Дооперационные инструментальные показатели у пациентов с положительным и отрицательным ишемическим тестом через 12 месяцев после

КШ

Признаки	Отрицательный ишемический тест (n=49; 100%)	Положительный ишемический тест (n=12; 100%)
Фракция выброса левого желудочка, %	54,72±1,06	54,30±2,13
Данные коронарографии		
Стеноз передней нисходящей ветви ЛКА	34 (69,4%)	10 (83,3%)

Стеноз огибающей ветви ЛКА	30 (65,3%)	9 (75%)
Стеноз ПКА	32 (65,3%)	10 (83,3%)
Объем поражения коронарного русла: 2 сосуда 3 сосуда	16 (32,7%) 23 (46,9%)	4 (33,3%) 7 (58,3%)
** p<0,01 относительно пациентов без рецидива ишемии миокарда		

Особенности хирургического вмешательства у пациентов с положительным и отрицательным ишемическим тестом представлено в Таблице 15.

Таблица 15 - Характеристика оперативного вмешательства у больных с положительным и отрицательным ишемическим тестом после КШ

Признаки	Отрицательный ишемический тест (n=49; 100%)	Положительный ишемический тест (n=12; 100%)
Количество анастомозов:		
2	7 (14,3%)	3 (25%)
3	20 (40,8%)	5 (41,7%)
4	16 (32,7%)	3 (25%)
5	5 (10,2%)	1 (8,3%)
6	1 (2%)	0
Интраоперационный ИМ	2 (4,1%)	0

Нами не установлено связи частоты возникновения рецидива стенокардии через

12 месяцев после КШ с количеством имплантируемых анастомозов.

4.4 СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ С МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ВЕНОЗНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ

Анализ результатов КШ в зависимости от исходного состояния БПВ представлен в Таблице 16.

Таблица 16 - Степень гиперплазии интимы в венозных кондуитах у пациентов с положительным ишемическим тестом

Показатель	Пациенты с отрицательным ишемическим тестом (n=49)		Пациенты с положительным ишемическим тестом (n=12)		P
	абс.	%	абс.	%	
Гиперплазия интимы	46	93,9	10	83,3	>0.05
Циркулярная	24	49	6	50	>0.05
Очаговая	22	44,9	4	33,3	>0.05
Степень гиперплазии интимы					
До 25% меди	23	46,9	3	25	>0.05
До 50% меди	9	18,4	2	16,7	>0.05
До 75% меди	8	16,3	1	8,3	>0.05
До 100% меди	5	10,2	3	25**	<0.001
Более 100% меди	4	8,2	3	25**	<0.001
** - p<0.001					

Циркулярная гиперплазия интимы в группе пациентов с отрицательным ишемическим тестом в исходных образцах БПВ наблюдалась в 49%, причем она составила до 25% толщины меди в 46,9%, до 50% толщины меди в 18,4% вен, до 75% в 16,3% , 75% и более – в 18,4%. В группе пациентов с положительным ишемическим тестом циркулярная гиперплазия интимы в исходных образцах БПВ наблюдалась в 50% случаев, причем она составила до 25% толщины меди в 25%, до 50% толщины меди в 16,7%, до 75 % - в 8,3 % и 75% и более – в 50%. Нельзя не отметить, что степень гиперплазии интимы у пациентов с положительным ишемическим тестом очевидно выше, чем у пациентов с отрицательным ишемическим тестом.

Среднее количество слоев ГМК венозного кондуита в группе пациентов с отрицательным ишемическим тестом составило 9, тогда как в группе пациентов с положительным 10-19. Кроме того, следует отметить усиление продольных ГМК в интимае у 64% пациентов, а у 76% в адвенции. В 78% мышечный каркас вен у пациентов с рецидивом стенокардии был усилен наличием продольных слоев ГМК в интимае.

4.5 ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Всем пациентам основной и контрольной групп после перенесенного КШ (n=61) учитывая очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [24], был рекомендован прием розувастатина в высокой дозе 40 мг в сутки.

Анализируя результаты липидного спектра через 12 месяцев терапии, средние значения ОХ составили $4,0 \pm 0,3$ ммоль/л, а ЛНП $2,03 \pm 0,3$ ммоль/л (Таблица 17).

Таблица 17 - Показатели липидного спектра у пациентов, продолживших прием розувастатина 40 мг/сутки на протяжении 12 месяцев после КШ

	Исходно (ммоль/л)	Через 12 месяцев после КШ (ммоль/л)
ОХ	5,4±0,5	4,0±0,3*
ТГ	1,78±0,2	1,76 ±0,3
ХС ЛВП	1,22±0,6	1,24 ±0,5
ХС ЛНП	3,76±0,3	2,03 ±0,3*
* p<0,05		

У 1 (1,6%) пациента на фоне приема, высокоинтенсивная терапия была отменена в связи с трехкратным повышением печеночных показателей (АЛТ). Данные изменения были обратимыми и не возникали в дальнейшем на фоне приема минимальных доз розувастатина (5мг). 10 человек (16,3%) по результатам липидограммы были переведены на более низкие дозы розувастатина (20-30 мг) в связи с достижением целевых значений уровня ЛНП, согласно рекомендациям ESC/EAS 2016 [23]. 7 (11,5%) человек были переведены на терапию статинами в меньшей дозе, или на терапию аторва- симвастатином без достижения целевых значений уровня ЛНП согласно международным рекомендациям по субъективным и личным причинам, не имеющим медицинской доказательной базы. 5 человек (8,2%) самостоятельно отменили всякую терапию статинами. Мышечно-скелетные жалобы отмечались у трех пациентов (в 4,9% случаев), т.е. значительно реже, чем в среднем на фоне терапии статинами. Такие симптомы сопровождалась нормальной или слегка повышенной концентрацией КФК в крови. В связи с симптомным повышением КФК у 1 пациента была вновь назначена терапия симвастатином 20 мг/сутки (Таблица18).

Таблица 18 - Частота возникновения побочных действий при применении розувастатина 40 мг/сутки (n-61) на протяжении 12 месяцев после КШ

	Частота возникновения %
АЛТ, АСТ >3 ВГН	1,6
АЛТ, АСТ >ВГН < 3 ВГН	8,2
КФК >ВГН < 4 ВГН	6,6
КФК > 5 ВГН	-
Мышечно-скелетные жалобы	4,9
ВГН — верхняя граница нормы, КФК — креатинфосфокиназа.	

У остальных 37 (60,6%) пациентов терапия розувастатином в максимально допустимой дозе 40 мг, в целом, хорошо переносилась, субъективно не вызывая побочных явлений и значимого повышения лабораторных показателей.

Одним из побочных явлений, возникающих при терапии статинами, является развитие сахарного диабета. В исследовании JUPITER, где на фоне очевидного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, в группе розувастатина было отмечено увеличение числа случаев сахарного диабета на 27% (270 случаев против 216 в группе плацебо) [132]. По данным анализа пациентов нашей группы новых случаев сахарного диабета выявлено не было.

Таким образом можно сделать вывод о хорошей переносимости высокоинтенсивной терапии розувастатином как в краткосрочном периоде так и в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведущим методом инвазивного лечения ИБС в современной медицине является КШ. Хирургическое вмешательство содействует снижению, а также полному устранению болевого синдрома, что оказывает позитивное влияние на качество жизни пациентов, а также увеличивает общую продолжительность жизни пациентов. Однако, вследствие закрытия сформированных аортокоронарных и маммарно-коронарных анастомозов, а также развития атеросклеротического поражения нативных нешунтированных КА, у больных в послеоперационном периоде сохраняется риск развития рецидива симптоматики ИБС. Государственные программы, направленные на создание современных региональных и федеральных сердечно-сосудистых центров, способных реализовывать современные методики лечения ИБС, рост объемов финансирования операций реваскуляризации миокарда позволили значительно увеличить число пациентов, подвергаемых КШ в нашей стране. Улучшение доступности и широкое распространение хирургической реваскуляризации миокарда определяет поиск новых путей повышения эффективности и безопасности данного вида высокотехнологичной медицинской помощи.

Снижению опасности развития сердечно-сосудистых заболеваний способствует прием пациентами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы), так называемых, статинов. Результаты клинических исследований и данные мета-анализов длительного применения статинов в клинической практике определяют принципы их назначения, контроля эффективности и безопасности, отраженные как в международных, так и в национальных рекомендациях [22,24]. Особого внимания требуют пациенты очень высокого риска, к которым относятся больные после проведенного КШ. Согласно результатам клинических исследований, эксперты АСС/АНА в рекомендациях по

дислипидемии определяют пациентам после реваскуляризации миокарда применение двух статинов: розувастатина в дозе 40 (20) мг и аторвастатина 80 (40) мг в сутки [24].

Немногочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о перспективах улучшения исходов КШ в случае предоперационного применения статинов. В 2017 году опубликованы результаты исследования, проведенного в Техасе. Curtis M. и соавторы ретроспективно оценили данные 3025 пациентов с первичным изолированным КШ. Тридцатидневная смертность от всех причин была значительно ниже у пациентов, принимавших аторвастатин в течение 24 часов или менее до операции (1,7%) по сравнению с приемом за 24-72 часа (2,9%), более чем за 72 часа до КШ или в случае неприменения статинов (3,8%). Также прием аторвастатина за 24 часа или менее до операции был ассоциирован со снижением 30-дневной смертности от всех причин. Предоперационное применение аторвастатина в дозе 20 мг сопровождалось также уменьшением тяжелых осложнений, включая развитие сердечной недостаточности и злокачественных нарушений ритма [177].

Способность статинов улучшать непосредственные результаты хирургической реваскуляризации миокарда была показана при масштабном мета-анализе с включением более 30-ти тысяч пациентов, перенесших изолированное КШ. Целью данного мета-анализа было изучение влияния предоперационной терапии статинами на результаты госпитального послеоперационного периода. Анализ показал, что у пациентов, получавших предоперационную терапию статинами, риск 30-дневной послеоперационной смертности снижается на треть [164].

Таким образом, на первых этапах реабилитации после КШ значимость кардиопротективных эффектов статинов очевиднее их гиполипидемического действия. Механизмы подобного благоприятного влияния статинов в настоящее время активно обсуждаются в литературе. Результаты многочисленных исследований последних лет объясняют этот факт дополнительными

плейотропными возможностями статинов. Применительно к эффектам короткого применения препаратов, обнаружена их способность оказывать воздействие на ряд ключевых факторов, определяющих развитие острых форм ИБС, включая высвобождение NO, эндотелина, металлопротеиназ и ингибиторов активатора плазминогена. Снижая ингибирующее действие окисленных ЛНП на NO-синтазу, статины способны активировать синтез NO в эндотелиоцитах [69]. Вместе с тем имеется ряд наблюдений, согласно которым при длительном приеме статинов их плейотропные свойства могут ослабевать [138].

С этих позиций, в настоящее время в медицинской практике для реактивации плейотропных свойств статинов применяется метод острого наращивания дозы статина, так называемая «резкалация». Суть приема заключается в том, что доза препарата, принимаемого пациентом перед реваскуляризацией миокарда, резко увеличивается. В РКИ ARMYDA-RECAPTURE показано, что высокодозная терапия статинами на фоне исходно умеренного приема препаратов этой группы у больных с ОКС при выполнении ЧКВ снижает риск сердечно-сосудистых осложнений с 9,4% до 3,7%, периоперационный ИМ на 59 %, а также снижает суммарно биомаркеры повреждения миокарда [58].

В первой части нашего исследования мы оценивали результаты резкалационной терапии аторвастатином у пациентов, которые за 12 часов и за 2 часа до КШ получали аторвастатин в дозе 80 мг. Все пациенты до этого принимали аторвастатин 20 мг/сут. Полученные в результате исследования данные позволяют утверждать, что резкалационная терапия аторвастатином перед КШ по традиционным биохимическим лабораторным показателям является безопасной и хорошо переносится. В послеоперационном периоде увеличение трансаминаз в 3 и более раз по сравнению с нормой выявлено у двух пациентов из общего числа обследуемых, в дальнейшем отмечалась обратная динамика и нормализация показателей в течение 4-10 дней. Значимое повышение КФК зарегистрировано не было.

Нами установлено достоверное снижение уровня общего гомоцистеина в плазме крови на 0,9 (0,17-2,69) мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем 8,7 (4,90-11,3) мкмоль/л, а также снижение содержания NO на 1,6 (0,18-10,8) мкмоль/л по сравнению с исходными значениями у пациентов, которым проводилось наращивание дозы аторвастатина перед КШ.

Отсутствие исходно гипергомоцистеинемии у пациентов на фоне хронического приема симвастатина в дозе 20 мг/сутки и некоторое его снижение при высокодозной терапии может приводить к уменьшению торможения ответа NO-синтазы за счет снижения уровня внутриклеточного S-аденозилгомоцистеина. Как известно, этот метаболит гомоцистеина обладает рядом ингибирующих эффектов, в том числе, на NO-синтазную активность в эндотелиоцитах [32,35]. Улучшение функции клеток сосудистой стенки связано как с положительным влиянием NO на транспорт липопротеидами жирных кислот и холестерина, так и с уменьшением связывания гомоцистеиновых остатков апобелками липопротеидов.

Установленная нами динамика уровня гомоцистеина и NO является показателем положительного влияния острого применения высокой дозы аторвастатина. Подобные метаболические сдвиги на фоне реэскалации дозы статинов непосредственно перед КШ могут потенциально определять благоприятные результаты в отношении ближайших исходов хирургической реваскуляризации миокарда. Снижение повышенного уровня гомоцистеина и улучшение функции эндотелия потенциально является мишенью для снижения негативных последствий реперфузии миокарда при КШ и улучшения непосредственных результатов реваскуляризации миокарда. Применение статинов больным ИБС перед КШ оправдано не только с точки зрения их гиполипидемического эффекта, но также и за счет возможного снижения уровня гомоцистеина и улучшения функции эндотелия.

Установленное в последнее время статин-опосредованное ингибирование продукции изопреноидов может влиять на большое число метаболических путей,

наши данные, в свою очередь, подтверждают это утверждение. Улучшая эндотелиальную функцию, модулируя уровни эндотелиальной синтазы NO, оказывая противовоспалительное действие, эти статин-индуцированные биохимические изменения помогают стабилизировать сосудистую бляшку и в конечном итоге предупреждать феномен ишемии-реперфузии [19].

Несмотря на отсутствие крупных РКИ, ряд вышеперечисленных ретроспективных данных и проведенных мета-анализов показал, что предоперационная статинотерапия снижает периоперационную смертность при КШ [56,151,98]. Кроме того, показано, что предоперационная статинотерапия уменьшает риск послеоперационной фибрилляции предсердий и сокращает пребывание больных в отделении интенсивной терапии хотя и без очевидной пользы по показателю смертности [107,124]. Следует подчеркнуть, что большинство данных основано на исследованиях с включением всех видов операций на сердце - поэтому эти результаты не следует экстраполировать на операции КШ. Продолжающееся в настоящее время большое РКИ Statin Recapture Therapy Before Coronary Artery Bypass Grafting (START-CABG) [147], где проводится оценка эффективности реэскалации дозы статинов перед КШ, должно помочь прояснить значение предоперационной терапии высокими дозами статинов в отношении послеоперационных сердечных и цереброваскулярных событий.

Таким образом, анализ результатов проведенной нами первой части исследования выявил систему положительных сдвигов метаболических показателей, происходящих при реэскалационной терапии аторвастатином. Это касается снижения общего содержания оксидов азота и уровня гомоцистеина в плазме крови.

Во второй части исследования были проанализированы гиполипидемические эффекты применения высокоинтенсивной терапии розувастатином у больных ИБС при КШ, ее переносимость и влияние на морфологические особенности венозных шунтов для оценки перспективы

улучшения отдаленных исходов реваскуляризации миокарда.

После выполненного КШ у пациентов нередко имеет место рецидив клинических симптомов ИБС. Одной из основных причин рецидива ИБС являются изменения венозных шунтов. Уже в первый месяц после операции подвергаются окклюзии около 10% шунтов, в течение первого года – еще 19%. Согласно статистическим данным, через 10 лет после операции первоначальная проходимость остается только в 50% случаях применения аутовенозных шунтов [71]. Подобные патологические изменения в медицине принято называть «болезнями венозного шунта». Речь идет о состоянии венозного шунта после операции, когда можно наблюдать определенную динамику патологических процессов: развитие тромбоза, гиперплазии интимы и, наконец, атеросклеротическое поражение шунта. Гиперплазия интимы представляет собой процесс постепенного накопления в интиме сосуда ГМК и экстрацеллюлярного матрикса. В патогенезе негативных процессов венозного шунта рассматриваемый механизм сужения активируется с 1 месяца имплантации. В течение первых 4-6 недель после КШ толщина слоя ГМК увеличивается, а просвет сосуда сужается приблизительно на 25 % , что позволяет рассматривать процесс гиперплазии интимы как начало атеросклеротического поражения шунта [5,8]. Показано, что процессы, происходящие в венозном шунте в послеоперационный период, имеют определенное сходство с процессами гиперплазии интимы после баллонной ангиопластики артерии. Речь идет о пролиферации и миграции в интиму ГМК под воздействием ростовых факторов и цитокинов, высвобождающихся из агрегированных тромбоцитов, эндотелиальных клеток и макрофагов [5,6]. На следующем этапе происходит накопление экстрацеллюлярного матрикса, что становится причиной дальнейшего фиброза интимы сосуда. Высокий уровень АД усиливает вероятность интимального фиброза. Таким образом, установлено достоверное увеличение числа рецепторов к фактору роста фибробластов в интиме вены после ее использования в качестве шунтирующего материала. В настоящее время левая ВГА является идеальным трансплантатом, обычно

используемым для реваскуляризации передней нисходящей КА, однако, наличие множественных стенозов требует использования дополнительных трансплантатов. БПВ рутинно используется в большинстве случаев операции КШ, но их кратко- и долгосрочная проходимость гораздо ниже, чем у ВГА. Поэтому новые фармакотерапевтические подходы, направленные на улучшение биологических свойств венозного шунта, являются важнейшей задачей улучшения его потенциала жизнеспособности.

В национальных рекомендациях, документах ESC и ACC/AHA, в основе стратегии гиполипидемической терапии у пациентов очень высокого риска делается акцент на терапию статинами высокой интенсивности [22,24]. Однако, несмотря на большой опыт применения статинов, наличие международных документов, эффективное лечение гиперхолестеринемии в повседневной клинической практике далеко от желаемого. Данный факт подтверждают результаты наблюдательных программ и регистров, анализирующих особенности назначения гиполипидемической терапии [14,143,25].

Вышесказанное ярко подтверждают результаты российского регистра РЕКВАЗА с включение более 1600 амбулаторных больных. У пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, включающей в себя ГБ, ИБС, ХСН и ФП для лечение значимой гиперхолестеринемии были рекомендованы статины только у 17% (!) пациентов [14]. Среди статинов, рекомендованных рассматриваемой группе пациентов, аторвастатин занял лидирующее положение. Однако, как следует из анализа полученных в процессе исследования данных, значения липидограммы, учитывая рекомендации по лечению дислипидемии, были далеки от целевых. В другом регистре GWTG, включившем в себя 65,396 пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, только 38,8 % из них была назначена интенсивная липидснижающая терапия (аторвастатин 40 или 80 мг, розувастатин 20 или 40 мг, симвастатин 80 мг) [161]. В исследовании – DYSIS, (2011-2012 гг.) проходившем на территории Европы, включая Россию, Ближнего Востока, Африки и Канады, у 57 885 пациентов показано, что число пациентов не

достигающих целевой уровень ХС ЛНП колебался от 37% до 61,8% в зависимости от региона. В России в данном исследовании приняло участие 1586 амбулаторных пациентов находящихся на терапии статинами, с различными уровнями СС риска. Среди пациентов очень высокого риска целевые уровни ХС ЛНП были достигнуты лишь у 12,2% больных [143]. В исследовании SERENEUS, проводившемся в 29 странах мира, в том числе и в России с 2010 по 2011 год, насчитывающим более 35000 участников, только 49,4% пациентов достигли рекомендованных уровней ХС ЛНП. В России целевых значений достигли только 34,5 % пациентов [46]. По данным исследования АРГО целевой уровень ХС ЛНП на амбулаторном этапе достигается только у 7% пациентов очень высокого риска и 14% пациентов высокого риска [5].

Таким образом, практическое применение статинов, особенно в РФ, как по целевым показателям ХС ЛНП, так и по рекомендуемым препаратам и их дозам, следует признать неудовлетворительным. Во многом это определяется, с одной стороны, низкой приверженностью пациентов к лечению, стоимостью препаратов, а, с другой стороны, консерватизмом врачей, боязнью назначения современных наиболее эффективных препаратов (аторвастатин, розувастатин) в высоких дозах [14]. Есть целый ряд опасений и нежелание ряда клиницистов использовать статины периоперационно. Проблемы назначения связаны с представлением об увеличении вероятности побочных эффектов, обусловленных нарушением периоперационного всасывания статинов, потенциально возможным развитием тяжелого рабдомиолиза [153]. Вместе с тем, анализ большой базы данных больных, подвергаемых операции КШ, не выявил каких-либо особенностей в отношении нежелательных явлений применения статинов в сердечно-сосудистой хирургии [127]. Продолжение приема статинов в случае кардиохирургического вмешательства периоперационно в настоящее время рекомендовано АСС/АНА [67], хотя эксперты ограничивают инициацию назначения статинов перед кардиохирургическим лечением.

По данным нашего исследования следует отметить гиперхолестеринемию,

наблюдавшуюся у большинства обследуемых пациентов. Во многом это определялось практически минимальными дозами назначаемого на амбулаторном этапе гиполипидемического лекарственного препарата. Подобная практика, как отмечалось выше, типична для РФ. Это были или аторвастатин в дозе 20 мг/сут или симвастатин в дозе 20 мг /сутки. Анализируя данные, полученные в нашем исследовании выявлено, что розувастатин в дозе 40 мг через четыре недели у пациентов, ранее принимавших симвастатин 20 мг приводил к дополнительному снижению уровня общего холестерина на 20%, ХС ЛНП на 29%. Целевые значения ХС ЛНП достигнуты у 26% пациентов , у 56 % пациентов достигнуто снижение ХС ЛНП менее 2,6 ммоль/л. В целом данная терапия хорошо переносилась как субъективно, так и согласно результатам биохимических данных. Трехкратное повышение трансаминаз выявлено только у одного пациента. Случаев миопатии в процессе данного исследования выявлено не было.

Общеизвестно влияние статинов на закономерности атеросклеротического процесса в шунтирующем материале. Кроме этого, в исследовании JUPITER в группе пациентов, получающих лечение розувастатином, установлено достоверное снижение риска развития спровоцированных тромбоэмболических осложнений [146]. Более того, исследования *invitro* показали способность статинов содействовать снижению пролиферации ГМК и способности к мигрированию последних [167]. Предполагается, что статины оказывают воздействие на пролиферацию, дифференциацию, миграцию, а также апоптоз клеток [148]. Таким образом, статины потенциально способны влиять на итоговый результат КШ, создавая благоприятные условия для пролиферации, опосредованно блокируя 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима-А-редуктазы печени, и обеспечивая профилактику окклюзирующих процессов в венозных шунтах [73].

В нашем исследовании по результатам анализа морфологических особенностей венозных кондуитов следует отметить полное отсутствие каких-

либо признаков атеросклеротического поражения вен шунтирующего материала. В четверти случаев была диагностирована воспалительная инфильтрация меди, в трети – лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация адвентиции. Хронический флебит выявлен у 23% пациентов, флебосклероз — у 39%. В контрольной группе пациентов, продолжавших прием симвастатина в предоперационном периоде, в 87,5% случаев обнаружена гиперплазия интимы в образцах венозных тканей, при этом в 46,4 % случаев выявлена циркулярная гиперплазия, а в 53,6% - очаговая. По морфометрическим показателям значительных различий между пациентами основной и контрольной групп нами выявлено не было. Однако существенные отличия между представителями исследуемых групп были обнаружены при анализе показателя десквамации эндотелия (46.9% случаев в контрольной группе и 16,1% в основной; $p < 0,05$). Анализ степени интенсивности гиперплазии интимы показал, что в 40% случаев распространенность гиперплазии достигала до четверти толщины меди. Дистрофия эндотелия обнаружена у 90% пациентов основной группы. Следует также отметить сходство морфометрических показателей венозных анастомозов пациентов основной и контрольной групп. Однако уровень десквамации эндотелия у пациентов основной группы был на 32 % ниже по сравнению с контрольной.

По результатам исследования в более чем в половине случаев мышечный каркас вен был усилен наличием продольных слоев ГМК в интимае и адвентиции. Установлено, что среди обследуемых пациентов контрольной и основной групп, получавших высокодозную терапию розувастатином, степень слоистости ГМК меди существенно отличается. Для контрольной группы среднее количество слоев ГМК венозного кондуита составило 10-19, в основной группе – до 9.

Известно, что пролиферативная активность клеток определяется уровнем экспрессии генов ядерных и мембранных антигенов. Одним из наиболее изученных молекулярных биомаркеров пролиферативной активности является показатель Ki-67, представляющий собой антитела к антигенам, реагирующим на пролиферативные клетки в G1, S, M, G2 фазах клеточного цикла [169]. Если

клетка не воспроизводится, взаимодействие не происходит. Иммуногистохимический анализ Ki-67, проводимый в нашем исследовании показал относительно низкую пролиферативную активность эндотелиальных клеток ($4,8 \pm 0,04$ и $3,4 \pm 0,03$) и ГМК ($7,48 \pm 0,06$ и $3,98 \pm 0,02$, соответственно) в группе пациентов, получавших розувастатин.

Таким образом розувастатин в дозе 40 мг/сутки в течение 4-х недель терапии перед КШ оказывает антипролиферативное действие в эндотелиальных и гладкомышечных клетках БПВ, снижает десквамацию эндотелия интимы вен и слоистость ГМК меди.

Для оценки отдаленных эффектов и переносимости высокодозной терапии розувастатином, всем пациентам основной и контрольной групп после перенесенного КШ нами назначался препарат в дозе 40 мг. Анализируя прием препарата через 12 месяцев установлено, что только у 1 пациента высокоинтенсивная терапия была отменена в связи с трехкратным повышением печеночных показателей. 10 пациентов достигли целевых значений ЛНП и были переведены на более низкие дозы розувастатина. 7 человек перешли на терапию статинами в меньшей дозе, или на терапию аторва-симвастатином без достижения целевых значений уровня ЛПНП, по субъективным и личным причинам, не имеющих медицинской доказательной базы. 5 человек самостоятельно отменили терапию статинами. В остальных 62,3% случаях терапия розувастатином в максимально допустимой дозе 40 мг хорошо переносилась, субъективно не вызывая побочных явлений у пациентов и значимого повышения печеночных показателей. Также не отмечено достоверного роста КФК (более 4 норм), не выявлены случаи рабдомиолиза. Мышечные симптомы, ассоциированные с приемом статинов выявлены в 4,9% случаев, т.е. значительно реже, чем в среднем на фоне статинотерапии. Такие симптомы сопровождалась нормальной или слегка повышенной концентрацией КФК в крови, не требующей отмены приема лекарственного препарата. Таким образом, можно сделать вывод о хорошей переносимости высокоинтенсивной терапии

розувастатином как в краткосрочном периоде так и в долгосрочной перспективе.

Хороший уровень переносимости розувастатина в нашем исследовании может объясняться знакомством пациентов с препаратом этой группы уже на предварительном амбулаторном этапе, когда в меньшей дозе в течение длительного времени они принимали статины без побочных эффектов.

Верификация факторов риска рецидива ишемии миокарда после перенесенного КШ крайне важна для определения целей вторичной профилактики ИБС.

Анализируя отдаленные исходы КШ нами было выявлено, что положительный стресс-тест как маркер рецидива клиники ИБС после выполненного КШ регистрировался чаще у лиц более молодого возраста. Также выявлена зависимость между более тяжелым течением ИБС, стенокардией высокой градации в анамнезе и положительным нагрузочным тестом после реваскуляризации. Выявлена непосредственная связь курения с возобновлением клиники стенокардии после операции. Положительный ишемический тест выявлялся реже у некурящих пациентов и пациентов отказавшихся в послеоперационном периоде от курения (12,2%) в сравнении с пациентами, продолжавшими курить после КШ (33,3%). При сопоставлении исходного состояния венозных трансплантатов с отдаленными результатами КШ нельзя не отметить, что степень гиперплазии интимы и число слоев ГМК у пациентов с положительным ишемическим тестом очевидно выше, чем у пациентов с отрицательным ишемическим тестом. Выявленное нами антипролиферативное действие розувастатина в дозе 40 мг/сутки перед КШ по данным морфологического исследования венозных кондуитов и иммуногистохимической оценки пролиферации является дополнительным аргументом применения высокодозной терапии розувастатином с целью уменьшения вероятности клинического рецидива стенокардии.

В нашем исследовании не установлена связь рецидива ишемии миокарда с такими факторами, как пол пациентов, наличие СД и АГ. Это может быть связано

с небольшим периодом послеоперационного наблюдения за больными,

Таким образом, в результате нашего исследования, было установлено, что интенсивная терапия розувастатином в течение 4 недель у пациентов с ИБС перед запланированным КШ, ранее принимавших симвастатин 20 мг/сутки, хорошо переносится и сопровождается дальнейшим снижением уровня ОХ на 20% и ХС ЛНП на 29%, приводит к снижению показателя пролиферации эндотелиальных клеток и ГМК в венозных кондуитах, используемых для аорто-коронарного анастомоза, снижает десквамацию эндотелия интимы вен и слоистость ГМК меди, что ассоциируется с благоприятным эффектом в отношении отдаленных результатов хирургической реваскуляризации миокарда.

ВЫВОДЫ

1. У больных ишемической болезнью сердца, направляемых на плановое коронарное шунтирование, выявляются признаки васкулопатии большой подкожной вены, проявляющейся выраженной дистрофией и апоптозом эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, гиперплазией интимы, лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией меди и адвентиции, флебосклерозом.

2. Аторвастатин в дозах 80 мг за 12 часов и 80 мг за 2 часа до планового коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца, ранее принимавших препарат 20 мг/сутки не менее 30 дней, не приводит к дополнительным нежелательным периоперационным эффектам и приводит к уменьшению суммарного содержания окислов азота и гомоцистеина.

3. Розувастатин 40 мг/сутки в течение 30 дней у больных ишемической болезнью сердца перед коронарным шунтированием, принимающих ранее симвастатин 20 мг/сутки, хорошо переносится и приводит к дополнительному снижению общего холестерина на 20% и холестерина липопротеидов низкой плотности на 29%, уменьшению степени гиперплазии интимы, снижению индекса пролиферации по значению экспрессии Ki-67 в эндотелиальных и гладкомышечных клетках большой подкожной вены.

4. Через 12 месяцев после оперативного лечения клинический рецидив ишемической болезни сердца ассоциирован с возрастом пациентов, тяжестью течения ишемической болезни сердца, курением, исходным состоянием венозных трансплантатов - циркулярной гиперплазией интимы и слоистостью гладкомышечных клеток.

5. Длительное 12-месячное применение розувастатина в дозе 40 мг у больных, ранее принимавших симвастатин 20 мг/сутки, сопровождается

дополнительным снижением холестерина липопротеидов низкой плотности на 53%, редкими мышечно-скелетными жалобами, единичными случаями значимого повышения уровня АЛТ, на основании опроса пациентов характеризуется хорошей приверженностью и при переносимости позволяет достичь целевых показателей холестерина липопротеидов низкой плотности у 76% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для выделения пациентов высокого риска рецидива ишемии миокарда после коронарного шунтирования рекомендуется интраоперационный забор образцов большой подкожной вены с оценкой их морфологических и иммуногистохимических характеристик.

С целью снижения пролиферативной активности гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов большой подкожной вены, ассоциированной с клиническим рецидивом ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования, рекомендуется высокоинтенсивная терапия розувастатином 40 мг в течение 21 дня перед оперативным вмешательством с последующим послеоперационным приемом до достижения целевых показателей холестерина липопротеидов низкой плотности.

Для уменьшения суммарного содержания окислов азота и уровня гомоцистеина в плазме крови, потенциально предполагающее благоприятный эффект в отношении ближайших исходов хирургической реваскуляризации миокарда, рекомендуется применение аторвастатина в дозах 80 мг за 12 часов и 80 мг за 2 часа до планового коронарного шунтирования у больных, ранее принимавших низкие и умеренные дозы статинов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

АФК – активные форм кислорода

БПВ – большая подкожная вена

ВГА – внутренняя грудная артерия

ВГН – верхняя граница нормы

ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь

ВН4 – восстановленный тетрагидробиоптерин

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза

ГМК –гладкомышечные клетки

ДМАФФ – диметилаллил-пирофосфат

ЕД – единица

иАПФ – ингибитор ангиотензин превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИФФ – изопентенилпирофосфат

КА – коронарная артерия

КАГ – коронароангиография

КФК – креатинфосфокиназа

КШ – коронарное шунтирование

ЛВП – липопротеиды высокой плотности

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛНП – липопротеиды низкой плотности

МКШ – маммаро-коронарное шунтирование

МС – метаболический синдром

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОХ – общий холестерин

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СД – сахарный диабет

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СОД – супероксиддисмутаза

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожными коронарными вмешательствами

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКП– эндотелиальные клетки-предшественники

ЭТ1 – эндотелин-1

ЭХОКГ– эхокардиография

АНА – американская ассоциация сердца

ACC – Американской коллегии кардиологов

e-NOS – эндотелиальной NO-синтазы

ESC – Европейского общества кардиологов

iNOS – индуцибельная NO-синтаза

NO – окись азота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авалиани, В.М. Коронарная хирургия при мультифокальном атеросклерозе / В.М.Авалиани, И.И.Чернов, А.Н.Шонбин // Универсум паблишинг. – 2005. – С 382.
2. Алшибая, М.Д. К юбилею операции коронарного шунтирования: еще раз об этой истории, об эмоциональном выгорании и трузнтизме / М.Д.Алшибая // Креативная кардиология. – 2017. – С 204-205.
3. Аникеева, О.Б. Об актуальных проблемах борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О.Б.Аникеева, О.В.Павленко, С.Н.Титов, Е.А.Фалецкая // Аналитический вестник. – 2015. – N 44 (597). – С. 80-84.
4. Аронов, Д.М. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца / Д. М.Аронов, М.Г.Бубнова // Правовые вопросы в здравоохранении. – 2010. – N 1. – С. 10-16.
5. Ахмеджанов, Н.М. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО) / Н.М.Ахмеджанов, Д.В.Небиеридзе, А.С.Сафарян и др. // Часть I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – N11(3). – С. 253-60.
6. Беленков, Ю.Н. Результаты коронарного стентирования и хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением коронарного русла / Ю.Н.Беленков, Р.С.Акчурин, А.П.Савченко [и др.] // Кардиология. – 2002. – N 5. – С. 42-47.
7. Бойцов, С.А. Актуальные вопросы терапии статинами в клинической практике. Совещание совета экспертов / С.А.Бойцов, А.В.Сусеков, Д.М.Аронов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – N 1. – С. 65–66.
8. Бокерия, Л.А. Лекции по сердечно–сосудистой хирургии / Л.А.Бокерия. – М.:

Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 1999. – 105 с.

9. Бокерия, Л.А. Сердечно–сосудистая хирургия – 2008. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А.Бокерия, Р.Г.Гудкова. – М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2009. – 97–103 с.

10. Бокерия, Л.А. Сердечно–сосудистая хирургия – 2014. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А.Бокерия, Р.Г.Гудкова. – М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2014. – 25–29 с.

11. Брижанева, А.С. Скальпель против стенокардии: революционный метод Василия Ивановича Колесова в кардиохирургии / А.С.Брижанева // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – N 6.

12. Бузиашвили, Ю.И. Влияние искусственного кровообращения на состояние когнитивных функций у больных с ишемической болезнью сердца / Ю.И.Бузиашвили, С.Г.Амбателло, Ю.А.Алексахина, М.В.Пащенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2005. – N1. – С. 30–35.

13. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации VI пересмотр Москва, 2017 год / М.В.Ежов, И.В.Сергиенко, В.В.Кухарчук, Ю.А.Карпов, М.Г.Бубнова, В.С.Гуревич [и др.] . – 2017. – С. 9-21.

14. Ершова, А.И. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра рекваса) / А.И.Ершова, А.Н.Мешков, С.С.Якушин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – N 10(6). – С. 612–661.

15. Жлоба, А.А. Асимметричный диметиларгинин в качестве медиатора и маркера развития эндотелиальной дисфункции / А.А.Жлоба // Артериальная Гипертензия. – 2007. – N 13(2). – С. 119–27.

16. Жлоба, А.А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии / А.А.Жлоба // Клинико-Лабораторный Консилиум. – 2009. – N1. – С. 49–60.

17. Коронарное шунтирование больных ИБС. Реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации, Москва, 2016. – С.10-19.

18. Патеюк, И.В. Особенности безболевого ишемии миокарда и нарушений ритма при различных типах ремоделирования левого желудочка / И.В.Патеюк // Медицинский журнал. – 2007. – N 4. – С. 48.
19. Серик, С.А. Про- и противовоспалительные цитокины у больных с ишемической болезнью сердца при прогрессировании хронической сердечной недостаточности / С.А.Серик, С.В.Степанова, В.И.Волков // Украшський кардіологічний журнал. – 2004. – N 4. – С. 18–21.
20. Сорокина, Т.С. История медицины: учебник для студентов высших медицинских учебных заведений / Т.С.Сорокина. – 9-изд., стер. – М.: Издательский центр «Академия», 2009. – 45–59 с.
21. Щегольков, А.М. Медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику / А.М.Щегольков, С.Ю.Мандрыкин // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2006. – N6. – С.6–10.
22. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – P. 2889-2937.
23. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Russ J Cardiol. –2017. –Vol. 5, N 145. – P. 10–35.
24. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol / S.M.Grundy, N.J.Stone, A.L. Bailey, C.Beam [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – P. 16–27.
25. Al-Benna, S. Low-density lipoprotein cholesterol determines oxidative stress

and endothelial dysfunction in saphenous veins from patients with coronary artery disease / S.Al-Benna, C.A.Hamilton, J.D.McClure [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P.218–223.

26. Alberts, A.W. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent / A.W.Alberts, J.Chen, G.Kuron [et al.] // *Proc Natl.Acad Sci U.S.A.* – 1980. – Vol. 77. – P. 3957–3961.

27. Alderman, E.L. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) / E.L.Alderman, K.E.Kip, P.L.Whitlow [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P.766–774.

28. Andrews, T.C. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins / T.C.Andrews, C.V.Ballantyne, J.A.Hsia [et al.] // *Am J Med.* – 2001. – Vol. 111, N 3. – P. 185–191.

29. Angelini,G. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularization / G.Angelini, P.J.Wilde, T.A.Salerno, G.Bosco, A.Calafiore // *Lancet.* – 1996. – Vol. 347, N 9003. – P. 757–758.

30. Anselmi, A. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence / AA.anselmi, A.Abbate, F.Girola [et al.] // *Eur. J. CardioThorac. Surg.* – 2004. – Vol. 25, N 3. – P. 304–311.

31. Antoniades, C. Altered plasma versus vascular biopterins in human atherosclerosis reveal relationships between endothelial nitric oxide synthase coupling, endothelial function, and inflammation / C.Antoniades, C.Shirodaria, M.Crabtree, R.Rinze, N.Alp, C.Cunnington [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol.116. – P. 2851–2859.

32. Antoniades, C. Direct Effects of Statin Treatment on Arterial Redox State and Nitric Oxide Bioavailability in Human Atherosclerosis via Tetrahydrobiopterin-Mediated Endothelial Nitric Oxide Synthase Coupling / C.Antoniades, C.Bakogiannis,

P.Leeson, T.J.Guzik [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 335–345.

33. Antoniades, C. Preoperative atorvastatin treatment in CABG patients rapidly improves vein graft redox state by inhibition of Rac1 and NADPH-oxidase activity / C.Antoniades, C.Bakogiannis, D.Tousoulis, S.Reilly, M.H.Zhang [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 66–73.

34. Antoniades, C. Relation of preoperative radial artery flow-mediated dilatation to nitric oxide bioavailability in radial artery grafts used in off-pump coronary artery bypass grafting / C.Antoniades, S.Mussa, C.Shirodaria, J.Lee [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2009. – Vol. 103. – P. 216–220.

35. Antoniades, C. Targeting redox signaling in the vascular wall: from basic science to clinical practice / C.Antoniades, A.S.Antonopoulos, J.K.Bendall, K.M.Channon // *Curr Pharm Des*. – 2009. – Vol. 15. – P. 329–342.

36. Aoki, C. Fluvastatin upregulates endothelial nitric oxide synthase activity via enhancement of its phosphorylation and expression and via an increase in tetrahydrobiopterin in vascular endothelial cells / C.Aoki, A.Nakano, S.Tanaka, K.Yanagi, S.Ohta [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2012. – Vol. 156, N 1. – P. 55-60.

37. Aydin, S. Effects of atorvastatin therapy on protein oxidation and oxidative DNA damage in hypercholesterolemic rabbits / S.Aydin, H.Uzun, V.Sozer, T.Altug // *Pharmacol Res*. – 2009. – Vol. 59. – P. 242–247.

38. Baigent, C. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / C.Baigent, A.Keech, P.M.Kearney P.M [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366.– P. 1267–1278.

39. Betteridge, D.J. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/l) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study) / D.J.Betteridge, J.M.Gibson, P.T.Sager // *Am J*

Cardiol. – 2007. – Vol. 100. – P. 1245–1248.

40. Binbrek, A.S. Rosuvastatin versus atorvastatin in achieving lipid goals in patients at high risk for cardiovascular disease in clinical practice: a randomized, open-label, parallel-group, multicenter study (DISCOVERY Alpha Study) / A.S. Binbrek // *Curr Ther Res Clin Exp.* – 2006.– Vol. 67. – P. 21–43.

41. Boushey, C.J. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes / C.J.Boushey // *J.Amer. Med. Assoc.* – 1995. – Vol. 274. – P. 1049–1057.

42. Bailey, K.M. Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT–1 Study / K.M.Bailey, S.P.Romaine, B.M.Jackson, A.J.Farrin, M.Efthymiou [et al.] // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2010. – Vol. 3. – P. 276–285.

43. Berne, C. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study / C.Berne, A.Siewert–Delle // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2005. – Vol. 4. – P. 7.

44. Castro, P.F. Pleiotropic effects of atorvastatin in heart failure: role in oxidative stress, inflammation, endothelial function, and exercise capacity / P.F.Castro, R.Miranda, H.E.Verdejo, D.Greig, L.A.Gabrielli, H.Alcaino [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2008. – Vol. 27. – P. 435–441.

45. Chello, M. Simvastatin reduces CD40 expression in an experimental model of early arterialization of saphenous vein graft / M.Chello, C.Spadaccio, A.Anselmi, G.Patti, M.Lusini, G.Di Sciascio, E.Covino E // *J Surg Res* 2006. – Vol. 136. – P. 302–308.

46. Chiang, C.E. Suboptimal Control of Lipid Levels: Results from 29 Countries Participating in the Centralized Pan–Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia (CEPHEUS) / C.E.Chiang, J.Ferrieres, N.N.Gotcheva [et al.] // *J Atheroscler Thromb .* – 2015. – Vol. 22. – P. 567–587.

47. Cicha, I. Shear stress preconditioning modulates endothelial susceptibility to

circulating TNF–alpha and monocytic cell recruitment in a simplified model of arterial bifurcations / I.Cicha, K.Bronov, E.L.Ramirez, K.Osterode, M.Goppelt–Struebe, D.Raaz, A.Yilmaz, W.G.Daniel // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 207. – P. 93–102.

48. Clearfield, M. Efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg versus atorvastatin 20 mg: results of the PULSAR study / M.Clearfield, D.Kallend, M.Palmer // *Atheroscler.* – 2005. – Vol. 6. – P. 104.

49. Colhoun, H.M. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative atorvastatin Diabetes Study (CaRDS): multicentre randomised placebo–controlled trial / H.M.Colhoun, D.J.Betteridge, P.N.Durrington [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 685–696.

50. Collard, C.D. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery / C.D.Collard, S.C.Body, S.K.Shernan [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2006. – Vol. 132. – P. 392–400.

51. Cui, W. NADPH oxidase isoforms and anti–hypertensive effects of atorvastatin demonstrated in two animal models / W.Cui, K.Matsuno, K.Iwata, M.Ibi, M.Katsuyama, T.Takehi, M.Sasaki, K.Ikami, K.Zhu, C.Yabe–Nishimura // *Journal of pharmacological sciences*. – 2009. – Vol. 111. – P. 260–268.

52. Campeau, L. Aggressive cholesterol lowering delays saphenous vein graft atherosclerosis in women, the elderly, and 110 patients with associated risk factors. NHLBI post coronary artery bypass graft clinical trial. Post CaBG Trial Investigators / L.Campeau, D.B.Hunninghake, G.L.Knatterud [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 3241–3247.

53. Cannon, C.P. Design of the Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial / C.P.Cannon, R.Belder, C.H.McCabe // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 89. – P. 860–861.

54. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J.Davignon, P.Ganz // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 27–32.

55. Delles, C. Reduced LDL-cholesterol levels in patients with coronary artery disease are paralleled by improved endothelial function: An observational study in patients from 2003 and 2007 / C.Delles, J.A.Dymott, U.Neisius, J.P.Rocchiccioli, G.J.Bryce [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 211. – 271–277.
56. Di Lisa, F. A cupful of mechanisms regulating the mitochondrial permeability transition / F.Di Lisa, P.Bernardi // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2009. – Vol. 46, N6. – P. 775–780.
57. Di Lisa, F. The role of mitochondria in the salvage and the injury of the ischemic myocardium. / F.Di Lisa, R.Menabò, M.Canton [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – Vol. 10, N 1–2. – P. 69–78.
58. Di Sciascio, G. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial / G.Di Sciascio, G.Patti, V.Pasceri, A.Gaspardone, G.Colonna, A.Montinaro // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol.54. – P. 58–65.
59. Dimmeler, S. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway / S.Dimmeler, A.Aicher, M.Vasa, C.Mildner-Rihm, K.Adler [et al.] // *J Clin Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 391–397.
60. Domanski, M. Pleiotropic effect of lovastatin, with and without cholestyramine, in the post coronary artery bypass graft (Post CABG) trial / M.Domanski, X.Tian, J.Fleg, S.Coady, C.Gosen, R.Kirby, V.Sachdev, G.Knatterud, E.Braunwald // *Am J Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – P. 1023–1027.
61. Domburg, R.T. The clinical outcome after coronary bypass surgery: a 30-year follow-up study / R.T.Domburg, A.P.Kappetein, A.C.Bogers // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 453–458.
62. Dotani, M.I. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting / M.I.Dotani, D.M.Elnicki, A.C.Jain, C.M.Gibson // *Am J Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 1128–1130.

63. Dubuis, C. Atorvastatin-loaded hydrogel affects the smooth muscle cells of human veins / C.Dubuis, L.May, F.Alonso [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2013. – Vol. 347. – P. 574–581.
64. Danchin, N. Compared with atorvastatin at a dose of 10 mg per day rosuvastatin was more effective to reach an LDL goal of <1.00 g/l in high cardiovascular risk patients (ARIANE study) / N.Danchin, R.Chadarevian, J.L.Gayet [et al.] // *Ann Cardiol Angiol (Paris).* – 2007. – Vol. 56. – P. 82–87.
65. Ellis, S.G. Recapturing the magic: revisiting the pleiotropic effects of statins in percutaneous coronary revascularization / S.G.Ellis, S.Anwaruddin // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – 54, N 6. – P. 566–568.
66. Endo, A. The discovery and development of HMG–CoA reductase inhibitors / A.Endo // *J Lipid Res.* – 1992. – Vol. 33. – P. 1569–1582.
67. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization 2018 // *European Heart Journal.* – 2018. – P. 63-66.
68. Faergeman, O. Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with primary hypercholesterolemia. Results from the ECLIPSE Study / O.Faergeman, L.Hill, E.Windler [et al.] // *Cardiology.* – 2008. – Vol. 111. – P. 219–228.
69. Farhat, F. Hybrid cardiac revascularization using a totally closed–chest robotic technology and a percutaneous transluminal coronary dilatation / F. Farhat [et al.] // *Heart Surg Forum [Electronic resource].* – 2000. – Vol. 3, N 2. – P. 119–120. – Mode of access: <http://www.hsforum.com>.
70. Favaloro, R. Landmarks in the development of coronary artery bypass surgery / R.Favaloro // *Circulation.* – 1998. – P. 466–478.
71. Fitzgibbon, G.M. Coronary bypass graft fate: angiographic grading of 1400 consecutive grafts early after operation and of 1132 after one year / G.M.Fitzgibbon, J.R.Burton, A.J.Leach // *Circulation.* – 1978. – Vol. 57. – P. 1070–1074.

72. Ghaffari, N. Acute modulation of vasoconstrictor responses by pravastatin in small vessels / N.Ghaffari, C.Ball, J.A.Kennedy, I.Stafford, J.F.Beltrame // *Circ J.* – 2011. – Vol. 75. – P. 1506–1514.
73. Gilard, M. Same-day combined percutaneous coronary intervention and coronary artery surgery / M.Gilard [et al.] // *Cardiology.* – 2007. – Vol. 108, N 4. – P. 363–367.
74. Graham, M. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project / M.Graham [et al.] // *JAMA.* – 1997. – Vol. 277, N 22. – P. 1775–1781.
75. Granger, D. N. Ischemia–reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease / D.N.Granger // *Microcirculation.* – 1999. – Vol. 6, N33. – P. 167–178.
76. Griffiths, E. J. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischemia, but open upon reperfusion / E.J.Griffiths, A.P.Halestrap // *Biochem J.* – 1995. – Vol. 1. – P. 93–98.
77. Halestrap, A.P. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion—a target for cardioprotection / A.P.Halestrap, S.J.Clarke, S.A.Javadov // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 15, N3. – P. 372–385.
78. Han, K.H. HMG–CoA reductase inhibition reduces monocyte CC chemokine receptor 2 expression and monocyte chemoattractant protein–1–mediated monocyte recruitment in vivo / K.H.Han, J. Ryu, K.H. Hong, J.Ko, Y.K.Pak, J.B.Kim, S.W.Park, J.J.Kim // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1439–1447.
79. Hankey, G.J. Homocysteine and vascular disease / G.J. Hankey, J.W. Eikelboom // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 407–413.
80. Haramaki, N. Fluvastatin alters platelet aggregability in patients with hypercholesterolemia: possible improvement of intraplatelet redox imbalance via HMG–CoA reductase / N.Haramaki, H.Ikeda, K.Takenaka, A.Katoh, R.Sugano, S.Yamagishi, H.Matsuoka, T.Imaizumi // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P.1471–1477.

81. Hernandez-Perera, O. Involvement of Rho GTPases in the transcriptional inhibition of preproendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells / O.Hernandez-Perera, D.Perez-Sala, E.Soria, S.Lamas // *Circ Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 616–622.
82. Huffmyer, J. The current status of off-pump coronary bypass surgery / J.Huffmyer, J.Raphael // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2011. – Vol. 24. – P. 64–69.
83. Insete, J. Effect of inhibition of Na(+)/Ca(2+) exchanger at the time of myocardial reperfusion on hypercontracture and cell death. / J.Insete, D.GarciaDorado, M.Ruiz-Meana [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 55, N4. – P. 739–748.
84. Istvan, E.S. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase / E.S.Istvan, J.Deisenhofer // *Science.* – 2001. – Vol. 292. – P. 1160–1164. 93
85. Jennings, R.B. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog / R.B.Jennings, H.M.Sommers, G.A.Smyth [et al.] // *Arch. Pathol.* – 1960. – Vol. 70. – P. 68–78.
86. Jia, F. AMP-activated protein kinase inhibits homocysteine-induced dysfunction and apoptosis in endothelial progenitor cells / F.Jia, C.Wu, Z.Chen, G.Lu // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2011. – Vol. 25. – P. 21–29.
87. Jones, P.H. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia / P.H.Jones, J.M.McKenney, D.G.Karalis // *Evid Based Cardiovasc Med.* – 2005. – Vol. 9, N 2. – P. 98–101.
88. Jones, P.H. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study) / P.H.Jones, S.Kafonek, I.Laurora, D.Hunninghake // *Am J Cardiol.* – 1998 – Vol. 81, N 5. – P. 582–587.
89. Jones, P.H. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial) / P.H.Jones, M.H.Davidson, E.A.Stein [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 152–160.

90. Kang, S. Effects of aggressive statin therapy on patients with coronary saphenous vein bypass grafts: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials / S.Kang, Y.Liu, X.B.Liu // *Clinical Therapeutics*. – 2013. – Vol. 35, N 8. – P. 1125–1136.
91. Kantsic, Z.S. Tetrahydrobiopterin mediator of endothelial protection / Z.S.Kantsic, L.V. d'Vscio // *ArteriosclerThrombVascDiol*. – 2004. – Vol. 24. – P. 377–398.
92. Karalis, D.G. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease / D.G.Karalis, A.M. Ross, R.M.Vacari // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 89, N 6. – P. 667–671.
93. Kevin, L.G. Ischemic preconditioning alters real-time measure of O₂ radicals in intact hearts with ischemia and reperfusion / L.G.Kevin, A.K.Camara, M.L.Riess [et al.] // *Am. J. Physiol Heart Circ Physiol*. – 2003. – Vol. 284, N 2. – P. 566–574.
94. Knatterud, G.L. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and lowdose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. Post CABG Investigators / G.L.Knatterud, Y.Rosenberg, L.Campeau [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 157–165.
95. Koh, K.K. Differential metabolic effects of distinct statins / K.K.Koh, I.Sakuma, M.J.Quon // *Atherosclerosis*. – 201. – Vol. 215. – P. 1–8.
96. Kon Z.N. Simultaneous hybrid coronary revascularization reduces postoperative morbidity compared with results from conventional off-pump coronary artery bypass / Z.N.Kon [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2008. – Vol. 135, N 2. – P. 367–375.
97. Kozai, T. Statins prevent pulsatile stretch-induced proliferation of human saphenous vein smooth muscle cells via inhibition of Rho/Rho-kinase pathway / T.Kozai, M.Eto, Z.Yang, H.Shimokawa, T.F.Luscher // *Cardiovasc Res*. – 2005. – Vol. 68. – P.475–82.
98. Kuhn, E.W. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery /

E.W.Kuhn, I.Slottosch, T.Wahlers, O.J.Liakopoulos // *Cochrane Database Syst Rev* . – 2012. – Vol. 4.

99. Kuhn, E.W. Rosuvastatin reloading before cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / E.W.Kuhn, O.J.Liakopoulos, A.C.Deppe [et al.] // *Eur Surg Res*. – 2013. – Vol. 50, N 1. – P.1–13.

100. Kulik, A. Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial / A.Kulik, P.Voisine, P.Mathieu, R.G.Masters, T.G.Mesana, M.R.Le May, M.Ruel // *Ann Thorac Surg*. – 2011. – Vol. 92. – P. 1284–1290.

101. Kunt, A. Efficacy of chronic statin therapy on major cardiac events after coronary artery bypass grafting: low–dose versus high–dose / A.Kunt, D.Odabaşı, A.Sami Kunt // *Med Glas (Zenica)*. – 2015. – Vol. 12, N 2. – P. 196–202.

102. Kureishi, Y. The HMG–CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals / Y.Kureishi, Z.Luo, I.Shiojima, A.Bialik, D.Fulton, D.J.Lefler, W.C.Sessa, K.Walsh // *Nat Med*. – 2000. – Vol. 6. – P. 1004–1010.

103. Landmesser, U. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid–lowering effects on endothelial function in humans / U.Landmesser, F.Bahlmann, M.Mueller, S.Spiekermann [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 2356–2363.

104. Laufs, U. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase / U.Laufs, J.K.Liao // *J. Biol. Chem.*– 1998.– Vol. 273.– P. 24266 – 24271.

105. Law, M.R. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? / M.R.Law, N.J.Wald, S.G.Thompson // *BMJ*. – 1994. – Vol. 308. – P. 367–372.

106. Lee, T.S. Simvastatin induces heme oxygenase–1: a novel mechanism of vessel protection / T.S.Lee, C.C.Chang, Y.Zhu, J.Y.Shyy // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. –

P. 1296–1302.

107. Liakopoulos, O. Statin Recapture Therapy before Coronary Artery Bypass Grafting Trial: Rationale and study design of a multicenter, randomized, double-blinded controlled clinical trial / O.Liakopoulos, E.Kuhn, M.Hellmich, [et al.] // *Am Heart J.* – 2015. – Vol. 170. – P. 46–54.

108. Lurati Buse, G.A. 12-month outcome after cardiac surgery: prediction by troponin T in combination with the European system for cardiac operative risk evaluation / G.A.Lurati Buse, M.T.Koller, M.Grapow [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88, N 6. – P. 1806–1812.

109. McCully, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis / K.S. McCully // *Amer. J. Pathol.* – 1969. – Vol. 56. – P. 111–128.

110. Mensah, K. Failure to protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury after chronic atorvastatin treatment is recaptured by acute atorvastatin treatment: a potential role for phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten? / K.Mensah, M.M.Mocanu, D.M.Yellon // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, N8. – P. 1287–1291.

111. Mercer, J.R. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome / J.R.Mercer, K.K.Cheng, N.Figg, I.Gorenne [et al.] // *Circ Res.* – 2010. – Vol. 07. – P. 1021–1031.

112. Mills, S.A. Risk factors for cerebral injury and cardiac surgery / S.A.Mills // *Ann. Thorac. Surg.* – 1995. – Vol. 59. – P. 1296–1299.

113. Miura, T. Mitochondria and GSK-3 β in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury / T.Miura, M.Tanno // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2010. – Vol. 24, N3. – P. 255–263.

114. Miura, T. Mitochondrial kinase signalling pathways in myocardial protection from ischaemia/reperfusion-induced necrosis / T.Miura, M.Tanno, T.Sato // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 1. – P. 7–15.

115. Miura, T. The mPTP and its regulatory proteins: final common targets of signalling pathways for protection against necrosis / T.Miura, M.Tanno // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – Vol.2. – P. 181–189.
116. Motwani, J.G. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention / J.G.Motwani, E.J.Topol // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 916–931.
117. Mraiche, F. Effects of statins on vascular function of endothelin-1 / F.Mraiche, J.Cena, D.Das, B.Vollrath // *Br J Pharmacol.* – 2005. – Vol. 144. – P. 715–726.
118. Munzel, T. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? / T.Munzel, T.Gori, R.M.Bruno, S.Taddei // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2741–2748.
119. Murphy, E. Ion transport and energetics during cell death and protection. / E.Murphy, C.Steenbergen // *Physiology.* – 2008. – Vol. 23. – P. 115–23. 130
120. Nachtigal, P. Atorvastatin has hypolipidemic and anti-inflammatory effects in apoE/LDL receptor-double-knockout mice / P.Nachtigal, N.Pospisilova, G.Jamborova, K.Pospechova [et al.] // *Life Sci.* – 2008. – Vol. 82. – P. 708–717.
121. Nyga, O. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease / O.Nyga [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 230–236.
122. Obi, C. 2nd Inhibition of platelet-rich arterial thrombus in vivo: acute antithrombotic effect of intravenous HMG-CoA reductase therapy / C.Obi, W.Wysokinski, K.Karnicki, W.G.Owen, R.D.McBane // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1271–1276.
123. Ostadal, P. Statins as first-line therapy for acute coronary syndrome? / P.Ostadal // *Exp Clin Cardiol.* – 2012. – Vol. 17. – P. 227–236.
124. Pan, W. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery / W.Pan, T.Pintar, J.Anton, V.V.Lee, W.K.Vaughn, C.D.Collard // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 45–49.

125. Pelat, M. Rosuvastatin decreases caveolin-1 and improves nitric oxide-dependent heart rate and blood pressure variability in apolipoprotein E^{-/-} mice in vivo / M.Pelat, C.Dessy, P.Massion, J.P.Desager, O.Feron, J.L.Balligand // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2480–2486.
126. Piper, H.M. The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection / H.M.Piper, Y.Abdallah, C.Schäfer // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 3. – P. 365–371.
127. Psarros, C. Nanomedicine for the prevention, treatment and imaging of atherosclerosis / C.Psarros, R.Lee, M.Margaritis [et al.] // *Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 8, N 1. – P. 59–68.
128. Puccetti, L. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on thromboxane-dependent platelet activation and oxidative stress in hypercholesterolemia / L.Puccetti, F.Santilli, A.L.Pasqui, S.Lattanzio, R.Liani, F.Ciani [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 214. – P. 122–128.
129. Purnak, T. The involvement of nitric oxide in the physiopathology of hepatoportal sclerosis / T.Purnak, Y.Beyazit, M.Ibis, S.Koklu [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2012. – Vol. 45, N 16–17. – P. 1450–1454.
130. Ramesh, S.S. Correlation between plasma total nitric oxide levels and cerebral vasospasm and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Indian population / S.S.Ramesh, A.Prasanthi, D.I.Bhat, B.I.Devi, R.Cristopher, M.Philip // *J. Neurosci. Rural. Pract.* – 2014. – Vol. 5, N 11. – P. 22–27.
131. Ridker, P.M. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P.M.Ridker, E.Danielson, F.A.Fonseca [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, N 21. – P. 2195–2207.
132. Ridker, P.M. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention—an

Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial / P.M.Ridker, J.MacFadyen, M.Cressman [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – 1266–1273.

133. Sabik, J.F. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system / J.F.Sabik, B.W.Lytle, E.H.Lackstone, P.L.Houghtaling, D.M.Cosgrove // Ann Thorac Surg. – 2005. – Vol. 79. – P. 544–551.

134. Schlack, W. Regional contractile blockade at the onset of reperfusion reduces infarct size in the dog heart. / W.Schlack, A.Uebing, M.Schäfer [et al.] // Pflugers Arch. – 1994. – Vol. 428, N 2. – P. 134–141.

135. Schouten, O. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery / O.Schouten, E.Boersma, S.E.Hoeks, R.Benner [et al.] // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 980–989.

136. Schouten, O. Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery / O.Schouten, M.D.Kertai, J.J.Bax [et al.] // Am J Cardiol. – 2005. – Vol. 95. – P. 658.

137. Schrott, H.A. Multicenter, Placebo–Controlled, Dose– Ranging Study of Atorvastatin / H.Schrott, A.G.Fereshetian, R.H.Knopp [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol Ther. – 1998. – Vol. 3, N 2. – P. 119–124.

138. Schulz, R. Pleiotropic effects of statins: acutely good, but chronically bad? / R.Schulz // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 45, N 8. – P. 1292–1294.

139. Schuster, H. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY I) study / H.Schuster, P.J.Barter, S.Stender [et al.] // Am Heart J . – 2004. – Vol. 147. – P. 705–712.

140. Schuster, H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk / H.Schuster // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2007. – Vol. 5, N 2. – P. 177–193.157

141. Sever, P.S. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in

hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / P.S.Sever, B.Dahlof, N.R.Poulter [et al.] // *Drugs*. – 2004. – Vol. 64, N 2. – P. 43–60.

142. Shah, S.J. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery / S.J.Shah, D.D.Waters, P.Barter [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 51. – P.1938–1943.

143. Sifri, S.N. Results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS)–Middle East: clinical perspective on the prevalence and characteristics of lipid abnormalities in the setting of chronic statin treatment / S.N.Sifri, W.Almahmeed, S.Azar [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N 1. – P. 84.

144. Song, Y.B. The effects of atorvastatin on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting surgery / Y.B.Song, Y.K.On, J.H.Kim, [et al.] // *Am Heart J*. – 2008. – Vol. 156. – P. 9–16.

145. Stahl, K.D. Hybrid robotic coronary artery surgery and angioplasty in multivessel coronary artery disease / K.D. Stahl // *Ann Thorac Surg*. – 2002. – Vol. 74, N 4. – P. 1358–1362.

146. Stampfer, M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? / M.Stampfer, M.Malinow // *N Engl J Med*. – 1995. – Vol. 332. – P. 328–329. 163

147. Statin Recapture Therapy Before Coronary Artery Bypass Grafting —StART-CABG Coronary Artery Disease Clinical Trial / Oliver J. - University of Cologne.

148. Sugimoto, M. Therapeutic approach against intimal hyperplasia of vein grafts through endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide (eNOS/NO) and the Rho/Rho-kinase pathway / M.Sugimoto, D.Yamanouchi, K.Komori // *Surg Today*. – 2009. – Vol. 39. – P. 459–465. 164

149. Sulimov, V.A. Thrombolysis or primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation? The stream trial (strategic reperfusion early after myocardial

infarction) / V.A.Sulimov // Rational Pharmacotherapy in Cardiology.– 2013.– Vol. 9. – Is. 6. – P. 640-649.

150. Sun, Y. Role of preoperative atorvastatin administration in protection against postoperative atrial fibrillation following conventional coronary artery bypass grafting / Y.Sun, Q.Ji, Y.Mei, X.Wang [et al.] // Int Heart J. – 2011. – Vol. 52. – P. 7–11.

151. Takagi, H. Preoperative statin therapy reduces postoperative all-cause mortality in cardiac surgery: a meta-analysis of controlled studies / H.Takagi, N.Kawai, T.Umemoto // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2009. – Vol.137. – P. 52–53.

152. Takemoto, M. Rhokinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase / M.Takemoto, J.Sun, J.Hiroki, H.Shimokawa, J.K.Liao // Circulation. – 2002. – Vol.106. – P. 57–62.

153. Tavilla, G. Long-term follow-up of coronary artery bypass grafting in three-vessel disease using exclusively pedicled bilateral internal thoracic and right gastroepiploic arteries / G.Tavilla, A.P.Kappetein, J.Braun [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 77. – P. 794–799.

154. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease // JAMA. – 1984. – Vol. 251. – P. 351–364.

155. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts // N Engl J Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 153–162.

156. Tomizawa, A. Effects of statins on vascular endothelial function in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus: fluvastatin vs. rosuvastatin / A.Tomizawa, Y.Hattori, K.Suzuki, T.Okayasu [et al.] // International journal of cardiology. – 2010. – Vol. 144. – P. 108–109.

157. Tousoulis, D. Novel therapies targeting vascular endothelium / D.Tousoulis,

C.Antoniades, N.Koumallos, K.Marinou [et al.] // *Endothelium: journal of endothelial cell research.* – 2006. – Vol. 13. – P. 411–421.172

158. Trezzi, M. Statin therapy is associated with fewer infections after cardiac operations / M.Trezzi, E.H.Blackstone [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2013. – Vol. 95. – P. 892–900.

159. Turner, N.A. Comparison of the efficacies of five different statins on inhibition of human saphenous vein smooth muscle cell proliferation and invasion / N.A.Turner, L.Midgley, D.J.O'Regan, K.E.Porter // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 458–461.

160. Turner, N.A. Simvastatin inhibits MMP–9 secretion from human saphenous vein smooth muscle cells by inhibiting the RhoA/ROCK pathway and reducing MMP–9 mRNA levels / N.A.Turner, D.J.O'Regan, S.G.Ball, K.E.Porter // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19. – P. 804–806.

161. Usman, J. Use of intensive lipid–lowering therapy in patients hospitalized with acute coronary syndrome: An analysis of 65,396 hospitalizations from 344 hospitals participating in Get With The Guidelines (GWTG) / J.Usman, C.D.Prakash, L.B.Deepak [et al.] // *American Heart Journal.* – 2010. – Vol. 160, N 6. – P. 1130–1136.

162. Veillard, N.R. Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages / N.R.Veillard, V.Braunersreuther, C.Arnaud, F.Burger [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 188. – P. 51–58.

163. Wang, C.Y. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results / C.Y.Wang, P.Y. Liu, J.K.Liao // *Trends Mol Med.* – 2008. – Vol. 14. – P. 37–44.

164. Wang, J. Preoperative statin therapy is associated with reduced 30–day postoperative all–cause mortality in patients undergoing coronary artery bypass

surgery: A meta-analysis of large size observational studies / J.Wang, C.Gu, M.Gao [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 181. – P. 11–13.

165. Wassmann, S. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo / S.Wassmann, U.Laufs, K.Muller, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2002. – Vol. 22. – P. 300–305.

166. Weintraub, W.S. Comparative effectiveness of revascularization strategies / W.S.Weintraub, M.V.Grau-Sepulveda, J.M.Weiss [et al.] // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 366. – P. 1467–1476.

167. Wenzel, P. Mechanisms underlying recoupling of eNOS by HMG-CoA reductase inhibition in a rat model of streptozotocin-induced diabetes mellitus / P.Wenzel, A.Daiber, M.Oelze, M.Brandt, E.Closs [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 198. – P. 65–76.

168. White, C.W. Effect of an aggressive lipid-lowering strategy on progression of atherosclerosis in the left main coronary artery from patients in the post coronary artery bypass graft trial / C.W.White, F.L.Gobel, L.Campeau, G.L.Knatterud [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2660–2665.

169. Wohlenberg, C. Immunobiochemical and Molecular Biologic Characterization of the Cell Proliferation-associated Nuclear Antigen That Is Defined by Monoclonal Antibody Ki-67 / C.Wohlenberg, J.Gerdes, L.Li, C.Schlueter, M.Duchrow [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 1991. – Vol. 138, N 4. – P.867-873.

170. Yamanouchi, D. Hydrophilic statin suppresses vein graft intimal hyperplasia via endothelial cell-tropic Rho-kinase inhibition / D. Yamanouchi, H.Banno, M.Nakayama [et al.] // *J Vasc Surg*. – 2005. – Vol. 42. – P. 757–764.

171. Yang, Z. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation in patients with multivessel coronary disease / Z.Yang, W.F.Shen, R.Y.Zhang [et al.] // *J. Interv. Cardiol*. – 2007. – Vol. 20. – P. 10–16.

172. Yang, Z. Endothelin-1 potentiates human smooth muscle cell growth to PDGF: effects of ETA and ETB receptor blockade / Z.Yang, N.Krasneci, T.F.Luscher // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 5–8.
173. Yang, Z. HMG–CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins / Z.Yang, T.Kozai, B.van der Loo, H.Viswambharan [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. – Vol. 36. – P. 1691–1697.
174. Yoon, Y. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease / Y.Yoon, J.Song, S.H.Hong, J.Q.Kim // *Clin. Chem*. – 2000. – Vol. 46, N 10. – P. 1626–1630. 188
175. Zhloba, A.A. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection / A.A. Zhloba, E.L.Blashko // *Journal of Chromatography*. – 2004. – Vol. 800, N1–2. – P. 275–280.
176. Zhou, Q. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy / Q.Zhou, J.K.Liao // *Curr Pharm*. – 2009. – Vol. 15. – P. 467–478.
177. Ziliang, Y. Short-term and long-term effects of a loading dose of atorvastatin before percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials / L.Haili, S.Qiang, L.Manyun, L.Lang // *European Heart Journal*. – 2019 Vol. 0. – P. 1–10.
178. Zinellu, A. Increased Low-Density Lipoprotein S-Homocysteinylated in Chronic Kidney Disease / A.Zinellu, G.Loriga, B.Scanu [et al.] // *Am J Nephrol*. – 2010. – Vol. 32, N 3. – P. 242–248.
179. Zinellu, A. Factors affecting S-homocysteinylated of LDL apoprotein B / A.Zinellu, E.Zinellu, S.Sotgia // *Clin Chem*. – 2006. – Vol. 52, N 11. – P. 2054–2059.