

Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы

Рябов В.В.^{1,8}, Кретов Е.И.², Попов С.В.¹, Хасанов И.Ш.^{3,4}, Яковлев М.Ю.^{5,6,7}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111А

² Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина
Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

³ Университет Эрланген-Нюрнберг им. Фридриха-Александра
Германия, 91052, г. Эрланген, Henkestraße, 91

⁴ БИОТРОНИК
Германия, 12359, г. Берлин, Woermannkehre, 1

⁵ Научно-исследовательский институт (НИИ) общей патологии и патофизиологии Российской академии наук
Россия, 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8

⁶ ООО «Клинико-диагностическое общество»
Россия, 127083, г. Москва, ул. Нижняя Масловка, 19

⁷ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянина, 1

⁸ Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36

РЕЗЮМЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин смертности в развитых индустриальных странах. Своевременная эффективная помощь данному контингенту больных зависит от доступности и эффективности применения эндоваскулярных методов лечения ИБС. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с применением стентов с лекарственным покрытием позволяет добиваться хороших клинических результатов даже у самых тяжелых групп пациентов. Остаются актуальными вопросы персонализации планового инвазивного лечения пациентов с хроническим коронарным синдромом, а также оптимальной вторичной профилактики повторных клинических событий у пациентов, благополучно переживших острый коронарный синдром и ЧКВ.

Одной из важнейших и неразрешенных проблем в патофизиологии ИБС является оценка характера воспалительной реакции, развивающейся в венечных сосудах и миокарде в ответ на ишемическое повреждение и ЧКВ. Представляют интерес клинические исследования, направленные на изучение корреляции показателей провоспалительного статуса пациентов с частотой развития повторных неблагоприятных клинических событий с целью выявления индуктора системного и местного (в стенте) воспаления. Вероятным кандидатом является кишечный эндотоксин, способный индуцировать системное воспаление и таким образом играющий существенную роль в атерогенезе. Необходимы исследования взаимодействия параметров эндотоксиновой и цитокиновой систем для выработки терапевтической концепции поддержки больных ИБС, в том числе после проведения процедуры стентирования коронарных артерий. Использование показателей системной эндотоксинемии в прогнозе течения заболевания может быть дополнительным фактором для выработки подходов, основанных на биомаркерах для идентификации больных с активным воспалением

или фиброзом, что привело бы к разработке специфической терапии, направленной на подавление провоспалительных медиаторов и защиту сердца от воспалительного повреждения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, воспаление, эндотоксин, цитокины, системная эндотоксинемия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при написании статьи.

Для цитирования: Рябов В.В., Кретов Е.И., Попов С.В., Хасанов И.Ш., Яковлев М.Ю. Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 200–212. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-200-212>.

Coronary stent technology and the role of inflammation in the atherogenesis: problems and prospects

Ryabov V.V.^{1,8}, Kretov E.I.², Popov S.V.¹, Khassanov I.Sh.^{3,4}, Yakovlev M.Yu.^{5,6,7}

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences 111A, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Meshalkin National Medical Research Center 15, Reckunovskaya Str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

³ Friedrich Alexander University Erlangen-Nuremberg 91, Henkestraße, Erlangen, 91052, Germany

⁴ BIOTRONIK 1, Woermannkehre, Berlin, 12359, Germany

⁵ Institute of General Pathology and Pathophysiology 8, Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation

⁶ Clinical and Diagnostic Company LLC 19, Nizhnyaya Maslovka Str., Moscow, 1270836 Russian Federation

⁷ Pirogov Medical University 1, Ostoviyuanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

⁸ National Research Tomsk State University 36, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Coronary artery disease (CAD) remains one of the leading causes of death in developed industrial countries. Timely and effective medical care for CAD patients depends on availability and application of endovascular methods for CAD treatment. Percutaneous coronary intervention (PCI) using drug-eluting stents allows to achieve good clinical results even in most severe patients. The issues of personalized invasive treatment for patients with chronic coronary syndrome and optimal prevention of recurrent clinical events in survivors of acute coronary syndrome and PCI remain relevant.

One of most important and unresolved problems in the pathophysiology of CAD is assessment of the nature of the inflammatory reaction that develops in the coronary vessels and myocardium in response to ischemic damage and PCI. Clinical studies focused on exploring correlation between the pro-inflammatory parameters of the patient's status and the rate of secondary adverse events and aimed at revealing triggers of systemic and local inflammation are of great interest. Such a trigger could be the intestinal endotoxin (ET) which is capable of inducing systemic inflammation and, therefore, plays a significant role in the atherogenesis. A relationship between the endotoxin and cytokine system parameters should be investigated to develop a therapeutic concept for supporting CAD patients, including individuals after PCI. Parameters of systemic endotoxemia could be used as additional factors

in developing the biomarker-based approach to identify patients with active inflammation or fibrosis. This could result in development of specific therapy aimed at suppressing pro-inflammatory mediators and protecting the heart from inflammation.

Key words: coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, inflammation, endotoxin, cytokines, systemic endotoxemia.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this manuscript.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Ryabov V.V., Kretov E.I., Popov S.V., Khassanov I.Sh., Yakovlev M.Yu. Coronary stent technology and the role of inflammation in the atherogenesis: problems and prospects. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 200–212. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-200-212>.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре общей смертности населения стран – членов Европейского общества кардиологов – болезни системы кровообращения (БСК) составляют наибольшую долю [1]. В основе развития сердечно-сосудистой патологии находится единая группа факторов риска, связанных с нездоровым образом жизни и обуславливающих также онкологические заболевания, сахарный диабет, хронические бронхолегочные заболевания, – все эти заболевания дают вместе 80% всех причин смертности. По данным последнего европейского регистра, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний по-прежнему распространены у современных пациентов с хроническим коронарным синдромом, а назначение вторичной профилактики является неоптимальным. У пожилых пациентов и в некоторой степени пациентов женского пола меньшая вероятность получения рекомендованного лечения в отличие от молодых пациентов мужского пола [2].

Причиной более 50% смертности от БСК и 25,9% общей смертности в России является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [3]. Своевременная помощь данному контингенту больных зависит от доступности и эффективности применения эндоваскулярных методов лечения ИБС, особенно при остром коронарном синдроме (ОКС), а также и возможностей первичной и вторичной профилактики.

В последние годы в России произошел быстрый рост количества проводимых рентген-эндоваскулярных диагностических и лечебных вмешательств, свыше 740 тыс. в 2018 г., из них свыше 220 тыс. – чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [4]. Следует отметить, что внедрение инвазивного лечения ОКС позволило достичь результатов в некоторых сосудистых центрах РФ уровня известных мировых клиник. Тем не менее, несмотря на применение

антиагрегантной и инвазивной реперфузионной терапии, частота ОКС и его осложнений остается высокой [5, 6].

Следует напомнить, что ЧКВ по-прежнему является наиболее широко применяемым инвазивным методом лечения ИБС благодаря высокому начальному процедурному успеху и облегчению симптомов. Благодаря развитию технологии производства ультратонких стентов с пассивирующим и лекарственным покрытием удастся добиваться хороших клинических результатов даже у самых тяжелых групп пациентов, оперируемых в состоянии острого инфаркта миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST [7].

Достаточно давно исследуется вопрос о прогностической значимости инвазивной терапии у пациентов с хроническим коронарным синдромом. Так, по результатам исследования ISCHEMIA [8], не удалось показать, что ЧКВ со стентированием по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией дает у пациентов с умеренной степенью ИБС снижение числа серьезных ишемических осложнений (смерть, инфаркт миокарда, кардиальный арест с удачной реанимацией, госпитализация в связи с сердечной недостаточностью (СН) или хронической СН). Соответственно, остается актуальным вопрос персонализации планового инвазивного лечения пациентов с хроническим коронарным синдромом, а именно отбор пациентов, которые будут получать наибольшую пользу от инвазивного лечения.

Следует отметить, что по мере совершенствования технологии стентирования на первый план стали выходить вопросы повторных коронарных событий. Стало понятно, что даже при оптимальной вторичной профилактике у пациентов, благополучно переживших ОКС и ЧКВ, ЧКВ при хроническом коронарном синдроме не приводит к нулевому остаточному риску повторных клинических событий: ре-

цидива стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти.

Вне зависимости от успеха лечения ученые все чаще подтверждают факт несовершенства инфильтративной теории атерогенеза и его последствий [9]. Оптимизация медикаментозной терапии во многом ассоциируется с противовоспалительными эффектами лекарств. Сегодня одной из важнейших и нерешенных проблем в патофизиологии ИБС является оценка характера воспалительной реакции, развивающейся в венечных сосудах и миокарде в ответ на ишемическое повреждение. В связи с этим определяется очевидный дефицит знаний, полученных в клинических исследованиях [10, 11], которые изучают вопросы корреляции показателей провоспалительного статуса пациентов с частотой развития повторных неблагоприятных клинических событий, в том числе с интенсивностью (скоростью) развития рестеноза стентов.

Причастность иммунной системы к патогенезу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) хорошо известна, – иммунная защита организма срабатывает на любое стрессовое воздействие [12], и острая ишемия миокарда не является исключением. Существует несколько взаимосвязанных компонентов иммунного ответа, которые могут быть задействованы в патогенезе ИБС и СН. Важное значение имеет хроническое малой интенсивности системное воспаление, проявляющееся хроническими неспецифическими заболеваниями человека, которое реализуется при участии цитокиновой системы. Гиперактивация этой системы сопровождается (если не сказать – обуславливает) процессы разрушения внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацию желудочков и гипертрофию кардиомиоцитов (КМЦ).

Как и почему повышается уровень провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (ФНО) α как ведущего из них, в чем причина активации иммунитета при отсутствии общепризнанных признаков воспаления? На этот счет существуют различные гипотезы. Помимо предположения о миокардиальной продукции цитокинов (ФНО- α), стимулируемой избыточным давлением, пропорциональным степени напряжения стенки миокарда и конечно-диастолическому давлению в левом желудочке (ЛЖ) [13], и гипотезы экстрамиокардиальной продукции цитокинов, стимулируемой тканевой гипоксией и избытком свободных радикалов [14], существует эндотоксиновая концепция атерогенеза [15]. Она базируется на результатах экспериментальных исследований [16] и находит свое подтверждение в клинических исследованиях [17], что позволило сформулировать эндотоксиновую теорию атеросклероза [18]. Несомненно, кишечный эндоток-

син (ЭТ) может играть существенную роль в атерогенезе, поскольку способен индуцировать системное воспаление [19], что определяет необходимость проведения дальнейших клинических исследований по изучению возможности использования показателей системной эндотоксинемии (СЭЕ) в прогнозе течения послеоперационного и отдаленного периодов (после коронарного стентирования) для повышения качества лечения больных после эндоваскулярных вмешательств.

РАЗВИТИЕ ТЕХНОЛОГИИ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ

Технология ЧКВ с имплантацией стентов (технология стентирования) с момента своего возникновения стала широко применяемым миниинвазивным методом лечения разных форм ИБС благодаря высокому процедурному успеху, качеству жизни и уровню выживаемости пациентов, аналогичному тому, что дает аортокоронарное шунтирование (АКШ). Изобретение стентов с лекарственным покрытием (СЛП), созданных на основе металлических стентов путем добавления антипролиферативного препарата, сняло одно из ограничений стентирования, связанного с развитием рестеноза [20]. Высвобождение препарата с поверхности стента позволяет регулировать интенсивность воспалительных процессов после коронарной ангиопластики и имплантации стента и таким образом ингибировать гиперплазию неоинтимы на месте травмы стенки сосуда [21]. Клинические данные подтверждают долгосрочную (5-летний период наблюдения) [22, 23] пользу СЛП, которые имплантированы уже миллионам пациентов с ИБС [24].

Развитие технологии привело к созданию СЛП, основанных на дизайне системы металлических стентов, имеющих уникальное гибридное покрытие, состоящее из пассивного и активного компонентов [25, 26]. Каркасная структура стента, выполненного из кобальт-хромового сплава, имеет ультратонкие перемычки толщиной всего 60 мкм и обеспечивает прекрасное прилегание стента к внутренней стенке сосуда, что очень важно для регионального кровотока [27] и эндотелизации поверхности стента [28].

Металлический каркас стента полностью покрыт тонким слоем пассивирующего компонента, аморфного карбида кремния, который оказывает благотворное влияние на эндотелизацию стента. Пассивирующий эффект аморфного карбида кремния, материала со свойствами широкозонного полупроводника, заключается в ингибировании переноса электронов от молекул фибриногена, имеющих в невозбужденном состоянии нулевой суммарный заряд электричества,

на поверхность стента. Таким образом, снижается преобразование фибриногена в фибрин (происходящее путем электростатического взаимодействия заряженных молекул фибриногена) и его осаждение на поверхности стента [29]. Как продемонстрировали клинические исследования [30], пассивирующее покрытие уменьшает адгезию, снижает активацию тромбоцитов и лейкоцитов, и, наконец, существенно снижает выделение потенциально аллергенных ионов из металлического каркаса, что особенно важно в длительном периоде после имплантации и растворения лекарственного покрытия стента.

Помимо слоя карбида кремния поверхность тела стента полностью покрыта матриксом, состоящим из ПЛМК-носителя (высокомолекулярной поли-L-молочной кислоты), используемого в качестве растворимого полимерного носителя для доставки препарата лимуса. Достоинствами ПЛМК, одобренного для медицинского применения во множестве приложений, начиная с 1960-х гг., являются его высокая биологическая совместимость [31–33] и мягко контролируемая растворимость в течение 1–2 лет, обеспечивающая постепенное высвобождение препарата лимуса, что минимизирует воспалительный отклик организма на протяжении длительного периода [34].

Сиролимус, природный макроциклический лактон, впервые выделенный из *Streptomyces hygroscopicus* в середине 1970-х гг. и одобренный FDA для профилактики отторжения почечного трансплантата в 1999 г., обладает иммуносупрессивным, противовоспалительным и мощным антипролиферативным действием [35]. Он действует путем ингибирования активации мишени рапамицина в клетках, в итоге вызывая остановку клеточного цикла (прогрессия от фазы G1 до фазы S). Таким образом, сиролимус ограничивает пролиферацию клеток, в том числе T-клеток, а также пролиферацию и миграцию клеток гладких мышц, тем самым подавляя процесс рестеноза [36].

Применение СЛП с сиролимусом снижает гиперплазию неоинтимы по сравнению с голометаллическими стентами (ГМС) [36], при этом, как показано на коронарных артериях человека, повторная эндотелизация возникает в одинаковой степени как в группе ГМС, так и в группе СЛП [37, 38]. На различных моделях животных и в клинических исследованиях [39–41] было продемонстрировано, что СЛП с сиролимусом уменьшает утолщение неоинтимы по сравнению с ГМС и стентами, покрытыми полимерами. При этом происходит раннее эффективное созревание клеток неоэндоотелия [42, 43], на 25% снижается риск тромбоза стента по сравнению с другими СЛП нового поколения [44].

Как показали результаты клинического исследования BIOSTEMI, новейшее поколение СЛП с уль-

тратонками перемычками и препаратом сиролимус дает прекрасные клинические результаты в самой тяжелой группе больных, оперируемых в состоянии ОИМ с подъемом сегмента ST [7]. По мере развития технологии стентирования (близкой к совершенству) и связанного с этим улучшения клинических результатов на первый план выходят вопросы послеоперационных осложнений и оптимизации медикаментозной терапии.

Ремоделирование миокарда в остром периоде ОИМ, медиатором которого являются цитокины и клетки воспаления, также включает в себя процесс заживления миокарда, в том числе фагоцитоз и резорбцию некротических тканей, гипертрофию выживших КМЦ, деградацию и синтез коллагена, пролиферацию миофибробластов, ангио- и васкулогенез, а также некоторую пролиферацию клеток-предшественниц. Гибель КМЦ и деградация внеклеточного матрикса индуцируют высвобождение сигналов для активации врожденного и адаптивного иммунитета и определяют активность воспалительной реакции. Воспалительные медиаторы принимают участие в неблагоприятном (дилатация) ремоделировании сердца и развитии СН. Своевременное подавление провоспалительных медиаторов может защитить сердце от чрезмерного воспалительного повреждения. Необходимы подходы, основанные на идентификации биомаркеров (в первую очередь индукторов) системного воспаления, для выявления больных с высоким риском развития рестеноза. Медикаментозное воздействие на эти агенты могло бы улучшить клинические результаты в длительном периоде наблюдения больных после процедуры ЧКВ [9, 45].

Актуальным вопросом остается выявление факторов, увеличивающих риск рестенозирования стентов, в числе которых рассматриваются клеточные и воспалительные факторы, маркеры крови [10]. Все более очевидной становится роль СЭЕ (в ее патогенной форме – эндотоксиновой агрессии (ЭА)) в индукции атерогенеза [46, 47]. Соответственно, изучение роли ЛПС-фактора в инициации системного воспаления, развитии послеоперационных осложнений и скорости прогрессирования рестеноза оказывается все более актуальным.

ВОСПАЛЕНИЕ КАК ФАКТОР КАРДИОПАТОЛОГИИ

Иммунный аспект патогенеза ССЗ хорошо известен, – иммунная защита организма срабатывает не только при инфекционных агрессиях, но реагирует также на любое стрессовое воздействие [12], в том числе ишемию, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию и т.д. Существует несколько взаимосвязан-

ных компонентов иммунной системы, которые могут быть задействованы в патогенезе, и главные из них – провоспалительные цитокины, долговременные эффекты которых приводят к постепенному разрушению внеклеточного матрикса миокарда, дилатации желудочков и гипертрофии КМЦ. Эти процессы ремоделирования сердца могут приобретать необратимый характер [48] и наряду с цитокин-индуцированным усилением апоптоза КМЦ способствовать прогрессированию СН.

Цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, существующую наряду с нервной и эндокринной системами регуляции и связанную в первую очередь с поддержанием гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей. В инфарктированном миокарде гибель КМЦ и деградация внеклеточного матрикса индуцируют высвобождение сигналов для активации врожденного и адаптивного иммунитета и определяют активность воспалительной реакции. Значение постинфарктного воспаления в прогрессировании ишемического воспаления противоречивое, при этом воспалительные медиаторы принимают участие в неблагоприятном (дилатация) ремоделировании сердца и развитии СН.

Основная причина активации иммунитета у больных при отсутствии общепризнанных признаков воспаления остается неясной. Наряду с нейрогуморальными факторами, реализующими свой эффект путем активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadренальной систем, ключевую роль в патогенезе играют провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α [49–52], интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, модулирующие функции сердечно-сосудистой системы [12, 53]. Источником избытка цитокинов при этом могут быть перенапряженные КМЦ [54] или клетки периферической мускулатуры. Однако есть данные, что выработку цитокинов провоцируют ЭТ, липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий, которые способны проникать в системный кровоток через ишемически поврежденный кишечный барьер.

Венозный застой в кишечнике, неизбежный при повреждении миокарда с падением сердечного выброса, способствует повышению проницаемости стенки для бактерий и (или) их токсинов, которые, проникая в кровоток и взаимодействуя с CD14-рецептором (CD – кластер дифференциации) иммунокомпетентных клеток, запускают синтез ФНО- α и других цитокинов [13, 14]. Кишечное происхождение ЭТ и его перенос в системе кровообращения у больных, не имеющих признаков активной инфекции, подтверждаются тем фактом, что его концен-

трация в печеночных венах достоверно выше, чем в ЛЖ или легочных венах [55]. Отсутствие различий в уровне ФНО- α между легочной веной и ЛЖ, по-видимому, исключает сердце как источник систематически повышенного уровня цитокина [56].

Эндотоксин (ЛПС) рассматривается как важнейший триггер цитокинового шторма, а хроническая эндотоксиновая нагрузка является, по крайней мере, одной из причин активации иммунитета [57–59]. Но ЭТ способен вызывать также переходное состояние гипотонии к последующим нагрузкам, известное как эндотоксиновая толерантность: повторная стимуляция моноцитов приводит через механизм отрицательной обратной связи к снижению производству цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6 [60–62]. Явление эндотоксиновой толерантности исследовано на уровне изменений молекул клеточной мембраны, сигнальных белков, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и других медиаторов [63, 64]. Оно является комплексным регуляторным откликом организма на воспалительный процесс. Таким образом, активность ЭТ в плазме крови больных, являясь потенциальным стимулом иммунной активации, имеет патогенное значение.

Способность ЛПС активировать иммунную систему обусловлена его взаимодействием с ключевым рецептором врожденного иммунитета TLR4, которое носит кардиопатогенный характер [65]. Врожденные иммунные отклики, опосредованные TLR4 [66, 67], способны индуцировать защиту миокарда после процесса ишемии и реперфузии (И/Р) [68, 69], но участвуют также в повреждении миокарда в результате И/Р и развитии СН [66, 67, 70–72]. Недостаток TLR4 [70, 71] или модуляция TLR4-опосредованной активации ядерного фактора каппа-B (NF κ B) [66] значительно уменьшает повреждение миокарда, вызванное И/Р, улучшает восстановление функции сердца, снижает экспрессию воспалительных цитокинов и генов адгезионных молекул [72].

Воспаление в той или иной форме или выраженности присутствует практически при всех основных формах кардиальной патологии. Патогенетическая и морфологическая картина воспаления практически одинакова и не зависит от его локализации, за исключением небольших вариаций вовлечения клеточных элементов в процесс. Показано, что риск развития ОИМ у лиц с ИБС значительно возрастает в период эпидемий гриппа [18], после проведения оперативных вмешательств, а у лиц с пересаженным сердцем отмечается резко ускоренное атеросклеротическое поражение коронарной сосудистой системы.

Клинические наблюдения показывают, что низкоинтенсивное воспаление связано с патогенезом

серьезных хронических заболеваний, таких как атеросклероз [46], сахарный диабет и возрастные неврологические заболевания [73].

Обнаружена и взаимосвязь между воспалительным процессом и аритмией, в частности пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП), часто возникающей после различных операций на сердце [74–76]. Повышенный уровень в плазме крови С-реактивного белка (СРБ), системного маркера воспаления, и провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 обнаружен у больных как с пароксизмальной, так и персистирующей формой ФП [77–82], причем более высокий уровень СРБ наблюдается при персистирующей форме [77, 78]. Более того, обнаружено, что уровень СРБ может быть использован для предсказания восстановления синусового ритма или рецидива ФП у больных, подвергающихся кардиоверсии [83, 84].

С-реактивный белок и рецепторы LOX-1 (лектин-подобные рецепторы окислированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), почти не детектируемые в здоровых артериях) могут образовывать циклический механизм с окисленными ЛПНП (OxLDL) или L5 при атерогенезе. При этом повышенный уровень атерогенного ЛПНП индуцирует экспрессию СРБ клетками эндотелия [85]. Это, в свою очередь, может увеличивать экспрессию LOX-1, способствующего захвату атерогенного ЛПНП клетками эндотелия и проявляющего себя при атеросклерозе как ключевой фагоцитарный рецептор (рецептор макрофагов) для связывания OxLDL [86]. Рецепторы LOX-1 являются посредниками проатеросклеротических эффектов OxLDL, которые приводят к дисфункции эндотелия, провоспалительному рекрутированию моноцитов в артериальную интиму, формированию пенных клеток, апоптозу клеток эндотелия и сосудистых гладкомышечных клеток, равно как к дестабилизации и разрыву бляшек.

Атеросклероз и рестеноз сосудов развиваются с участием процессов роста сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК). Недавние исследования показали, что рост СГМК стимулируют ЛПС через рецепторы TLR4, но сигнальные пути до конца не изучены [87]. Необходимо понять их роль и молекулярные механизмы, вовлеченные в контроль роста СГМК, стимулированного ЛПС через сигнальные пути рецепторов TLR4. Эндотоксин может индуцировать различные сигнальные пути, такие как PI3K/Akt, MAPKs, IRAK1/4, которые затем способствуют экспрессии NF- κ B для роста СГМК. Актуальным является изучение потенциальных ингибиторов TLR4 сигнальных путей роста СГМК, которые могут стать новой потенциальной целью лечения пролиферативных сосудистых заболеваний.

Для дальнейшего повышения эффективности лечения ИБС и особенно таких ее тяжелых форм, как ОИМ, необходима выработка подходов, основанных на биомаркерах для идентификации больных с активным воспалением или фиброзом, что привело бы к разработке специфической терапии. Своевременное подавление провоспалительных медиаторов может защитить сердце от чрезмерного воспалительного повреждения, которое может быть непосредственной причиной дестабилизации бляшки.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Создание технологии стентирования позволило решить одну из проблем ЧКВ, а именно проблему предупреждения тромбоза коронарного стента и развития рестеноза в раннем послеоперационном периоде. Вопрос сохранения качества жизни пациента в долгосрочной перспективе, по-видимому, не может быть решен исключительно за счет улучшения качества стента и развития процедуры его имплантации, например путем применения таких методов контроля и визуализации, как оптическая когерентная томография [43]. Требуется дальнейшие усилия по изучению механизмов развития стеноза и рестеноза, выявлению индукторов атерогенеза и поиску средств предупреждения или, по меньшей мере, замедления этого процесса. Представляется важным определение роли в атерогенезе системного воспаления, начиная с механизма ее индукции через СЭЕ (и роли в ее индукции ЛПС и антител к нему) [18, 46, 47], и последовательного включения в процесс цитокиновой системы.

Этой теме посвящено российское национальное, проспективное, нерандомизированное, многоцентровое, наблюдательное исследование BIOFLOW-III VIP Registry, которое проводится для оценки эффективности имплантации стентов с лекарственным покрытием в условиях рутинной клинической практики [11]. Научный интерес представляет одна из вторичных конечных точек исследования, а именно рабочая гипотеза о возможной корреляции воспалительного статуса организма пациентов с клиническими явлениями – серьезными неблагоприятными событиями (СНС).

Для проверки гипотезы при включении пациентов в исследование в сыворотке крови определяются помимо стандартных показателей клинического и биохимического анализа крови выбранные параметры воспалительной уязвимости (ПВУ) –Vulnerable Inflammation Parameter (VIP): ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ, кортизол, эндотоксин (ЛПС), антитела (АТ) к гидрофобной части молекулы ЛПС (АТ-ЛПС-ГФФБ), АТ к гидрофильной (полной) молекуле ЭТ (АТ-ЛПС-ГФИЛ). Лабораторные исследования проводятся

дважды: в момент проведения ЧКВ и повторно только у пациентов с СНС, возникшими при наблюдении на протяжении 36 мес.

Первичная конечная точка исследования – выявление недостаточности целевого поражения (НЦП) в сосуде в течение 12 мес после имплантации стента, включая все причины, такие как сердечная смерть; ОИМ (с подъемом и без сегмента ST) в бассейне целевого сосуда; экстренная операция АКШ; клинически необходимая реваскуляризация.

Вторичными конечными точками исследования являются: НЦП в течение 6 и 36 мес (визит последующего наблюдения); реваскуляризация целевого сосуда в течение 6, 12 и 36 мес; реваскуляризация целевого поражения через 6, 12 и 36 мес; тромбоз стента в течение 6, 12 и 36 мес; успех применения стента; успех проведения процедуры ЧКВ; ПВУ, регистрируемые при СНС.

Получение данных о корреляции параметров анализа крови с частотой возникновения СНС у пациентов будет представлять интерес для оптимизации динамического наблюдения больных ИБС после процедуры ЧКВ. Наряду с возможностью решения проблемы для определенной когорты больных результаты исследования могут оказаться перспективными в силу общепатологического значения параметров VIP и их использования для выработки динамического алгоритма предсказания событий, представляющих угрозу здоровью и жизни больного (включая эпизоды сосудистых катастроф, декомпенсации СН и различных жизнеугрожающих форм аритмии), с применением интегрирующих баз данных и цифровых платформ [88]. Результаты исследования BIOFLOW-III VIP Registry позволят шире взглянуть на проблему продления жизни стента, могут лечь в основу создания алгоритма медикаментозного ведения пациентов с ЧКВ с использованием средств нормализации интегральных показателей СЭЭ – устранения ЭА.

СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ И УСТРАНЕНИЯ ЭНДОТОКСИНОВОЙ АГРЕССИИ

Системная эндотоксинемия является атрибутом самой жизни, облигатным фактором гомеостаза (кишечный ЛПС активизирует адаптивные системы, в том числе иммунную) [19], а ее патогенная форма, обусловленная избытком ЛПС в кровотоке, – ЭА квалифицируется как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных [89], что подтверждается результатами исследований больных аллергозами, аутоиммунными заболеваниями, женским бесплодием, иридоциклитами

неясной и вирусной этиологии, нервной анорексией и ожирением, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, хронической вирусной патологией (в том числе вирус иммунодефицита человека), физическими и психоэмоциональными перегрузками [19, 90–98].

Перечень лекарств, пищевых продуктов, добавок и процедур, способных снижать концентрацию ЭТ в гемоциркуляции, весьма велик [99–101]. К числу таковых относятся: энтеросорбенты и продукты, богатые клетчаткой; бифидум-содержащие препараты (живые культуры) и пищевые продукты (кисели, др.), обволакивающие слизистую толстой кишки; желчегонные лекарственные средства, продукты (чеснок, др.) и процедуры (тюбаж, др.); противовирусные препараты ректального доступа; антибиотики, связывающие ЛПС (гентамицин, др.) в кротовоке; бактериофаги и пищевые продукты, селективно элиминирующие те или иные грамотрицательные бактерии, которые являются источниками развития ЭА; умеренные физические нагрузки и водные процедуры; внутривенное лазерное облучение крови, как средство повышения активности антиэндотоксического иммунитета; селективная ЛПС-гемосорбция (ЛПС-фильтры) и иммунопрепараты – концентраты человеческих АТ к ЛПС (при критических состояниях). Кроме того, перспективным представляется создание новых средств селективной гемо- и энтеросорбентов на основе олигонуклеотидов [102].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи эндоваскулярных методов лечения ИБС и профилактики острой сердечной патологии при помощи коронарного стентирования очевидны. Впечатляют достижения в области совершенствования технологии стентирования, связанные с разработкой и использованием новых материалов, которые дали возможность существенно сократить число воспалительных осложнений (в первую очередь тромбоза) в раннем послеоперационном периоде, что позволило уменьшить летальность и смертность, сохранить трудоспособность многочисленной когорты населения.

Дальнейший прогресс эндоваскулярной рентгенхирургии может быть достигнут в области продления жизни стента, и к этому есть все необходимые предпосылки, а именно: появилось ясное понимание ключевой роли системного воспаления в развитии рестеноза стентированной коронарной артерии, который, по всей видимости, развивается по механизмам если не идентичным, то близким к атерогенезу. Сформировались системные представления о роли микробиоты в гомеостазе и общей патологии, об участии кишечного эндотоксина в процессах адаптации и индукции атерогенеза.

Создана методологическая и методическая база изучения роли системной эндотоксинемии (точнее ее патогенной формы – эндотоксиновой агрессии) в патогенезе. Определен круг лекарственных препаратов, пищевых продуктов и добавок, процедур, которые способны предупреждать и (или) купировать эндотоксиновую агрессию и индуцированное ей системное воспаление, воздействуя на индуктор воспаления. Обоснована целесообразность создания нового поколения средств антиэндотоксиновой защиты при помощи селективной гемо- и энтеросорбции на основе олигонуклеотидов.

В силу общепатологического значения воспалительного процесса перспективными являются дальнейшие исследования взаимодействия параметров эндотоксиновой и цитокиновой систем для выработки терапевтической концепции поддержки больных ИБС, в том числе после проведения процедуры стентирования коронарных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Timmis A., Townsend N., Gale C.P., Torbica A., Lettino M., Petersen S.E., Mossialos E.A., Maggioni A.P., Kazakiewicz D., May H.T., Smeedt D.D., Flater M., Zuhke L., Beltrame J.F., Huculeci R., Tavazzi L., Hindricks G., Vax J., Casadei B., Achenbach S., Wright L., Vardas P. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *European Heart Journal*. 2020; 41 (1): 12–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz859.
2. Komajda M., Cosentino F., Ferrari R., Kerneis M., Kosmachova E., Laroche C., Gale C. Profile and treatment of chronic coronary syndromes in European Society of Cardiology member countries: The ESC EORP CICD-LT registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020; Mar. 31. DOI: 10.1177/2047487320912491.
3. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: Национальный медицинский научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, 2016: 208.
4. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2018 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2019; (6) 5: 188.
5. Tobbia P., Brodie B., Witzenbichler B., Metzger C., Guagliumi G., Yu J., Kellet M.A., Stuckey T., Fahy M., Mehran R., Stone GW. Adverse event rates following primary PCI for STEMI at US and non-US hospitals: three-year analysis from the HORIZONS-AMI trial. *EuroIntervention*. 2013; 8 (10): 1134–1142. DOI: 10.4244/EIJV8I10A176.
6. Марков В.А., Рябов В.В., Вышлов Е.В., Рябова Т.Р., Шурупов В.С., Оюнаров Э.О., Демьянов С.В., Максимов В.И. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармако-инвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. Томск: STT; 2014: 244.
7. Iglesias J.F., Muller O., Heg D., Roffi M., Kurz D.J., Moarof I., Weilenmann D., Kaiser C., Tapponnier M., Stortecky S., Losdat S., Eeckhout E., Valgimigli M., Odutayo A., Zwahlen M., Juni P., Windecker S., Pilgrim T. Biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (BIOSTEMI): a single-blind, prospective, randomised superiority trial. *Lancet*. 2019; 394 (10205): 1243–1253. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31877-X.
8. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522>.
9. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Алексеева Я.В., Кжышкова Ю.Г. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. *Кардиология*. 2019; 59 (S8): 15–23. DOI: 10.18087/cardio.2668.
10. Габбасов З.А., Козлов С.Г., Имаева А.Э., Сабурова О.С., Смирнов В.Н. Патент РФ № 2466403. Способ диагностики развития стенозирования стентов, покрытых лекарственным препаратом. Оpubл. 10.11.2012. (in Russian)
11. BIOFLOW-III VIP Registry. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247492>.
12. Selye H. Stress and disease. *Science*. 1955; 122 (3171): 625–631. DOI: 10.1126/science.122.3171.625.
13. Kapadia S.R., Oral H., Lee J., Nakano M., Taffet G.E., Mann D.L. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circulation Research*. 1997; 81 (2): 187–195. DOI: 10.1161/01.res.81.2.187.
14. Кручинкина Е.В., Рябова Т.Р., Баталов Р.Е., Рябов В.В. Современные подходы в лечении больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Роль воспаления в патогенезе декомпенсации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 238–253. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-238-253.
15. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок. *Казанский медицинский журнал*. 1987; 68 (3): 207–211.
16. Яковлев М.Ю. Морфология миокарда при эндотоксиновом шоке. *Архив патологии*. 1985; 47 (7): 34–40.
17. Anker S.D., Egerer K., Volk H.D., Koh W.J., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *American Journal of Cardiology*. 1997; 79 (10): 1426–1430. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00159-8.
18. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая теория атеросклероза. *Физиология человека*. 2015; 41 (1): 106–116. DOI: 10.7868/S0131164615010026.
19. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление. Дерматология. Национальное руководство. М., 2013: 70–76.
20. Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J., Pache J., Ulm K., Schühlen H., Seyfarth M., Blasini R., Neumann F.J., Schomig A. Restenosis after coronary placement of various stent types. *American Journal of Cardiology*. 2001; 87 (1): 34–39. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01268-6.
21. Doostzadeh J., Clarck LN., Bezenek S., Pierson W., Sood P.R., Sudhir K. Recent progress in percutaneous coronary interven-

- tion: evolution of the drug-eluting stents, focus on the XIENCE V drug-eluting stent. *Coronary Artery Disease*. 2010; 21 (1): 46–56. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328333f550.
22. Schampaert E., Moses J.W., Schofer J., Schlüter M., Gershlick A.H., Cohen E.A., Palisaitis D.A., Breithardt G., Donohoe D.J., Wang H., Popma J.J., Kuntz R.E., Leon M.B.; SIRIUS, E- and C-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents at two years: a pooled analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS with emphasis on late revascularizations and stent thromboses. *American Journal of Cardiology*. 2006; 98 (1): 36–41. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.049.
 23. Hoffmann R., Morice M.C., Moses J.W., Fitzgerald P.J., Mauri L., Breithardt G., Schofer J., Serruys P.W., Stoll H.P., Leon M.B. Impact of late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation on 4-year clinical events: intravascular ultrasound analysis from the multicentre, randomised, RAVEL, E-SIRIUS and SIRIUS trials. *Heart*. 2008; 94 (3): 322–328. DOI: 10.1136/hrt.2007.120154.
 24. Cordis Corporation, Warren, New Jersey, USA, Press Release 19 May 2009.
 25. Hamon M. First-in-man experience with the DES Orsiro in the treatment of patients with single de novo coronary artery lesions (BIOFLOW-I). Paper presented at: Annual meeting of EuroPCR; May 17, 2011; Paris, France.
 26. Tittelbach M., Diener T. Orsiro – The first hybrid drug-eluting stent, opening up a new class of drug-eluting stents for superior patient outcomes. *Interventional Cardiology Review*. 2011; 6 (2): 142–144. DOI: 10.15420/icr.2011.6.2.142.
 27. Kolandaivelu K., Swaminathan R., Gibson W.J., Kolachalamo V.B., Nguyen-Ehrenreich K.-L., Giddings V.L., Coleman L., Wong G.K., Edelman ER. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment, and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*. 2011; 123 (13): 1400–1409. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.003210.
 28. Joner M., Nakazava G., Finn A.V., Finn A.V., Quee S.C., Coleman L., Acampado E., Wilson P.S., Skorija K., Cheng Q., Xu X., Gold H.K., Kolodgie F.D., Virmani R. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52 (5): 333–342. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.030.
 29. Unverdorben M., Sippel B., Degenhardt R., Sattler K., Fries R., Abt B., Wagner E., Koehler H., Daemgen G., Scholz M., Ibrahim H., Tews K.-H., Hennen B., Berthold H.K., Vallbracht C., Tenax versus Nir Stent Study. Comparison of a silicon carbide-coated stent versus a noncoated stent in human beings: the Tenax versus Nir Stent Study's long-term outcome. *American Heart Journal*. 2003; 145 (4): e17. DOI: 10.1067/mhj.2003.90.
 30. Unverdorben M., Sippel B., Degenhardt R., Sattler K., Fries R., Abt B., Wagner E., Koehler H., Daemgen G., Scholz M., Ibrahim H., Tews K.-H., Hennen B., Berthold H.K., Vallbracht C. Comparison of a silicon carbide coated stent versus a noncoated stent in humans: the Tenax-versus Nir-Stent Study (TENISS). *Journal of Interventional Cardiology*. 2003; 16 (4): 325–333. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2003.08058.x.
 31. Hauptmann G.E.K.-E., Buellesfeld L., Lim V., Abizaid A. Six-month results of a randomized study to evaluate safety and efficacy of a Biolimus A9 eluting stent with a biodegradable polymer coating. *EuroIntervention*. 2005; 1 (1): 53–57.
 32. Ormiston J.A., Serruys P.W., Regar E., Dudek D., Thuesen L., Webster M.W., Onuma Y., Garcia-Garcia H.M., McGreevy R., Veldhof S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008; 371 (9616): 899–907. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60415-8.
 33. Tsuji T., Tamai H., Igaki K., Kyo E., Kosuga K., Hata T., Okada M., Nakamura T., Komori H., Motohara S., Uehata H. Biodegradable Polymeric Stents. *Current Interventional Cardiology Reports*. 2001; 3 (1): 10–17.
 34. Rodriguez-Granillo A., Rubilar B., Rodriguez-Granillo G., Rodriguez A.E. Advantages and disadvantages of biodegradable platforms in drug eluting stents. *World Journal of Cardiology*. 2011; 3 (3): 84–92. DOI: 10.4330/wjc.v3.i3.84.
 35. MacDonald A., Scarola J., Burke J.T., Zimmerman J.J. Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. *Clinical therapeutics*. 2000; 22 (Suppl. B): B101–B121. DOI: 10.1016/s0149-2918(00)89027-x.
 36. Suzuki T., Kopia G., Hayashi S., Bailey L.R., Llanos G., Wilensky R., Klugherz B.D., Papandreou G., Narayan P., Leon M.B., Yeung A.C., Tio F., Tsao P.S., Falotico R., Carter A.J. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation*. 2001; 104 (10): 1188–1193. DOI: 10.1161/hc3601.093987.
 37. Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A., Feres F., Seixas A.C., Tanajura L.T., Mattos L.A., Falotico R., Jaeger J., Popma J.P., Serruys P.W., Sousa A. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation*. 2005; 111 (18): 2326–2329. DOI: 10.1016/j.accreview.2005.08.236.
 38. Sousa E.J., Costa M.A., Farb A., Abizaid A., Sousa A., Seixas A.C., Silva L.M., Feres F., Pinto I., Mattos L.A., Virmani R. Images in cardiovascular medicine. Vascular healing 4 years after the implantation of sirolimus-eluting stent in humans: a histopathological examination. *Circulation*. 2004; 110 (1): e5–6. DOI: 10.1161/01.cir.0000134307.00204.b3.
 39. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Holmes D.R., O'Shaughnessy C., Caputo R.P., Kereiakes P.R., Williams D.O., Teirstein P.S., Jaeger J.L., Kuntz R.E., SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 349 (14): 1315–1323. DOI: 10.1056/nejmoa035071.
 40. Morice M.C., Serruys P.W., Barragan P., Bode C., Van Es G.-A., Stoll H.-P., Snead D., Mauri L., Cutlip D.E., Sousa E. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. *Journal of American College of Cardiology*. 2007; 50 (14): 1299–12304. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.029.
 41. Klugherz B.D., Llanos G., Lieuallen W., Kopia G.A., Papandreou G., Narayan P., Sasseen B., Adelman S.J., Falotico R., Wilensky R.L. Twenty-eight-day efficacy and pharmacokinetics of the sirolimus-eluting stent. *Coronary Artery Disease*. 2002; 13 (3): 183–188. DOI: 10.1097/00019501-200205000-00008.

42. Koppa T., Tada T., Xhepa E., Kufner S., Byrne R.A., Ibrahim T., Laugwitz K.-L., Kastrati A., Joner M. Randomised comparison of vascular response to biodegradable polymer sirolimus eluting and permanent polymer everolimus eluting stents: An optical coherence tomography study. *International Journal of Cardiology*. 2018; 258: 42–49. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.011.
43. Kretov E., Naryshkin I., Baystrukov V., Grazhdankin I., Prokhorikhin A., Zubarev D., Biryukov A., Verin V., Boykov A., Malaev D., Pokushalov E., Romanov A., Bergmann M.W. Three-months optical coherence tomography analysis of a biodegradable polymer, sirolimus-eluting stent. *Journal of Interventional Cardiology*. 2018; 31 (4): 442–449. DOI: 10.1111/joic.12510.
44. Iglesias J.F., Pilgrim Th. Safety and efficacy of drug-eluting stents combining biodegradable polymers with ultrathin stent platforms. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2018; 19 (1 (Pt. A)): 2–4. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.12.018.
45. Kercheva M., Ryabova T., Gusakova A., Suslova TE., Ryabov V., Karpov RS. Serum soluble ST2 and adverse left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2019; 13. DOI: 10.1177/1179546819842804.
46. Wiedermann Ch.J., Kiechl S., Duzendorfer S., Schratzberger P., Egger G., Oberhollenzer F., Willeit J. Association of Endotoxemia with Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. Prospective Results from the Bruneck Study. *Journal of American College of Cardiology* 1999; 34 (7): 1975–1981. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00448-9.
47. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Enukidze G.G., Yakovlev M.Y. Prognostic importance of systemic endotoxemia indicators in atherogenesis. *Human Physiology*. 2019; (45) 5: 543–551. DOI: 10.1134/s036211971905013x.
48. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J., Michael L.H., Didenko V.V., Hornsby P.J., Seta Y., Oral H., Spinale F.G., Mann D.L. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998; 97 (14): 1382–1391. DOI: 10.1161/01.cir.97.14.1382.
49. Levine B., Kalman J., Mayer L., Fillit H.M., Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 1990; 323 (4): 236–241. DOI: 10.1056/nejm199007263230405.
50. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Journal of American College of Cardiology*. 2005; 95 (11A): 3C–8C. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.03.006.
51. Vonhof S., Brost B., Stille-Siegenger M., Grumbach I., Kreuzer H., Figulla H. Monocyte activation in congestive heart failure due to coronary artery disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of Interventional Cardiology*. 1998; 63 (3): 237–244. DOI: 10.1016/s0167-5273(97)00332-x.
52. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S., Willamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*. 1975; 72 (9): 3666–3670. DOI: 10.1073/pnas.72.9.3666.
53. Von Haehling S., Jankowska E.A., Anker S.D. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart: pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Research in Cardiology*. 2004; 99 (1): 18–28. DOI: 10.1007/s00395-003-0433-8.
54. Irwin M.W., Mak S., Mann D.L., Qu R., Penninger J.M., Yan A., Dawood F., Wen W.H., Shou Z., Liu P. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor- α in postinfarction dysfunctional myocardium. *Circulation*. 1999; 99 (11): 1492–1498. DOI: 10.1161/01.cir.99.11.1492.
55. Peschel T., Anker S.D., Ziegenbalg K., Schonauer M., Niebauer J. Endotoxemia in congestive heart failure: highest levels in hepatic veins suggestive of intestinal bacterial and/or endotoxin translocation. *European Journal of Heart failure*. 2000; 2 (Suppl. 2): P22/10452. DOI: 10.1016/s1388-9842(00)80311-6.
56. Peschel T., Schönauer M., Thiele H., Anker S.D., Schuler G., Niebauer J. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2003; 5 (5): 609–614. DOI: 10.1016/s1388-9842(03)00104-1.
57. Molinaro A., Holst O., Di Lorenzo F., Callaghan M., Nuri-so A. et al. Chemistry of lipid A: At the heart of innate immunity. *Chem. Eur. J*. 2015; 21 (2): 500–519. DOI: 10.1002/chem.201403923.
58. Kieser K.J., Kagan J.C. Multi-receptor detection of individual bacterial products by the innate immune system. *Nature Reviews. Immunology*. 2017; 17 (6): 376–390. DOI: 10.1038/nri.2017.25.
59. Cochet F., Peri F. The Role of carbonhydrates in the lipopolysaccharide (LPS)/Toll-Like receptor 4 (TLR4) signalling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18 (11): 2318. DOI: 10.3390/ijms18112318.
60. Randow F., Syrbe U., Meisel C., Krausch D., Zuckermann H., Platzer C., Volk HD. Mechanism of endotoxin desensitization: involvement of interleukin 10 and transforming growth factor beta. *Journal of Experimental Medicine*. 1995; 181 (5): 1887–1892. DOI: 10.1084/jem.181.5.1887.
61. Sharma R., Bolger A., Rauchhaus M., von Haehling S., Doehner W., Adcock I., Barnes P., Poole-Wilson P., Volk H., Coats A. Cellular endotoxin desensitization in patients with severe chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2005; 7 (5): 865–868. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.09.014.
62. Genth-Zotz S., von Haehling S., Bolger A.P., Kalra P.R., Wensel R., Coats A.J., Anker S.D. Pathophysiologic quantities of endotoxin-induced tumor necrosis factor-alpha release in whole blood from patients with chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2002; 90 (11): 1226–1230. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02839-4.
63. Fan H., Kuck J.A. Review: Molecular mechanisms of endotoxin tolerance. *Journal of Endotoxin Research*. 2004; 10 (2): 71–84. DOI: 10.1179/096805104225003997.
64. Seeley J.J., Ghosh S. Molecular mechanisms of innate memory and tolerance to LPS. *Journal of Leukocyte Biology*. 2017; 101 (1): 107–119. DOI: 10.1189/jlb.3mr0316-118rr.
65. Frantz S., Kobzik L., Kim Y.D.I., Fukazawa R., Medzhitov R., Lee R.T., Kelly R.A. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. *Journal of Clinical Investigation*. 1999; 104 (3): 271–280. DOI: 10.1172/jci6709.

66. Li C., Ha T., Kelley J., Gao X., Qiu Y., Kao R.L., Browder W., Williams D.L. Modulating Toll-like receptor mediated signaling by (1→3)-β-D-glucan rapidly induces cardioprotection. *Cardiovascular Research*. 2003; 61 (3): 538–547. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.09.007.
67. Li C., Browder W., Kao R.L. Early activation of transcription factor NF-κB during ischemia in perfused rat heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1999; 276 (2): H543–H552. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.276.2.h543.
68. Brown J.M., Grosso M.A., Terada L.S., Whitman G.J.R. Endotoxin pretreatment increases endogenous myocardial catalase activity and decreases ischemia-reperfusion injury of isolated rat hearts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989; 86 (7): 2516–2520. DOI: 10.1073/pnas.86.7.2516.
69. Yao Z., Auchampach J.A., Pieper G.M., Gross G. Cardioprotective effects of monophosphoryl lipid-A, a novel endotoxin analogue, in dog. *Cardiovascular Research*. 1993; 27 (5): 832–838. DOI: 10.1093/cvr/27.5.832.
70. Oyama J., Blais C.Jr., Liu X., Pu M., Kobzik L., Kelly R.A., Bourcier T. Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in Toll-like receptor 4-deficient mice. *Circulation*. 2004; 109 (6): 784–789. DOI: 10.1161/01.cir.0000112575.66565.84.
71. Hua F., Ha T., Ma J., Li Y., Kelley J., Gao X., Browder I.W., Kao R.L., Williams D.L., Li C. Protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in TLR4 deficient mice is mediated through a phosphoinositide 3-kinase dependent mechanism. *The Journal of Immunology*. 2007; 178 (11): 7317–7324. DOI: 10.4049/jimmunol.178.11.7317.
72. Morishita R., Sugimoto T., Aoki M., Kida I., Tomita N., Moriguchi A., Maeda K., Sawa Y., Kaneda Y., Higaki J., Ogi-hara T. *In vivo* transfection of cis element ‘decoy’ against nuclear factor-kappaB binding site prevents myocardial infarction. *Nature Medicine*. 1997; 3 (8): 894–899. DOI: 10.1038/nm0897-894.
73. Glaros T.G., Chang S., Gilliam E.A., Maitra U., Deng H., Li L. Causes and consequences of low grade endotoxemia and inflammatory diseases. *Frontiers of Bioscience*. 2013; S5 (2): 754–765. DOI: 10.2741/s405.
74. Ishida K., Kimura F., Imamaki M., Ishida A., Shimura H., Kohno H., Sakurai M., Miyazaki M. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006; 29 (4): 501–505. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.12.028.
75. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P., Jansen P.G., van Hardevelt F.W., de Beaumont E.M., Wildevuur C.R., Eijnsman L., Trouwborst A., Hack C.E. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997; 96 (10): 3542–3548. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3542.
76. Abdelhadi R.H., Gurm H.S., van Wagoner D.R., Chung M.K. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *American Journal of Cardiology*. 2004; 93 (9): 1176–1178. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.01.053.
77. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P.L., Rautaharju P., Kronmal R.A., Tracy R.P., van Wagener R.V., Psaty B.M., Lauer M.S., Chung M.K. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108 (24): 3006–3010. DOI: 10.1161/01.cir.0000103131.70301.4f.
78. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D., Wazni O., Kanderian A., Carnes C.A., Bauer J.A., Tchou P.J., Niebauer M.J., Natale A., van Wagoner D.R. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 104 (24): 2886–2891. DOI: 10.1161/hc4901.101760.
79. Conway D.S., Buggins P., Hughes E., Lip G.Y. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *American Heart Journal*. 2004; 148 (3): 462–466. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.01.026.
80. Conway D.S., Buggins P., Hughes E., Lip G.Y. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43 (11): 2075–2082. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.062.
81. Ellinor P.T., Low A., Patton K.K., Shea M.A., Macrae C.A. C-reactive protein in lone atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2006; 97 (9): 1346–1350. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.11.052.
82. Rotter M., Jais P., Vergnes M.C., Nurden P., Takahashi Y., Sanders P. et al. Decline in C-reactive protein after successful ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47 (6): 1231–1233. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.038.
83. Dernelis J., Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiologica*. 2001; 56 (6): 375–380. DOI: 10.2143/ac.56.6.2005701.
84. Wazni O.M., Martin D.O., Marrouche N.F., Shaaraoui M., Chung M.K., Almahameed S. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart*. 2005; 91 (10): 1303–1305. DOI: 10.1136/hrt.2004.038661.
85. Stancel N., Chen Ch.-Ch., Ke L.-Y., Chu Ch.-Sh., Lu J., Sawamura T., Chen Ch.-H. Interplay between CRP, atherogenic LDL, and LOX-1 and Its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clinical Chemistry*. 2016; 62 (2): 320–327. DOI: 10.1373/clinchem.2015.243923.
86. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Yu.V. LOX-1-mediated effects on vascular cells in atherosclerosis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016; 38 (5): 1851–1859. DOI: 10.1159/000443123.
87. Jiang D., Yang Y., Li D. Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: A new potential therapeutic target for proliferative vascular diseases. *Cell Proliferation*. 2017; 50 (2): e12332. DOI: 10.1111/cpr.12332.
88. Ревишвили А.Ш., Ломидзе Н.Н., Сунгатов Р.Ш., Хасанов И.Ш. Удаленная диагностика и интеграция медицинских данных для повышения эффективности электрокардиотерапии. *Вестник аритмологии*. 2016; 85: 5–18.
89. Яковлев М.Ю. «Эндотоксинавая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний

- человека и животных. *Успехи современной биологии*. 2003; 123 (1): 31–40.
90. Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V. et al. Humoral anti-endotoxin immunity imbalance as a probable factor in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Human Physiology*. 2019; (45) 3: 337–341. DOI: 10.1134/s036211971903006x.
91. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. Антиэндоксинное направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия. М.: КДО-тест; 2007: 79.
92. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндоксинная составляющая ее лечения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2007; 1: 12–14.
93. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport. *Human Physiology*. 2012; (38) 6: 105–112.
94. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus. *Human Physiology*. 2011; 37 (2): 247–249. DOI: 10.1134/s0362119711020137.
95. Гордиенко А.И., Белоглазов В.Н., Кубышкин А.В. Дисбаланс показателей гуморального антиэндоксинного иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; (60) 3: 61–67.
96. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu. Endotoxin is a component in the pathogenesis of chronic viral Ddiseases. *Human Physiology*. 2015; (41) 3: 328–335. DOI: 10.1134/s0362119715030020.
97. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome. *Human Physiology*. 2006; (32) 2: 200–203. DOI: 10.1134/s0362119706020149.
98. Аниховская И.А., Двоеносов В.Г., Жданов Р.И., Кубатиев А.А., Майский И.А., Маркелова М.М., Мешков М.В., Опарина О.Н., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Психоэмоциональный стресс как клиническая модель начальной фазы общего адаптационного синдрома. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; (59) 4: 87–93. DOI: 10.25557/0031-2991.2015.04.87-92.
99. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А. Направление поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодинамике. *Патогенез*. 2014; 12 (4): 25–30.
100. Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu. K., Ivanov V.B., Yakovlev M.Yu. Enterosorption as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression. *Human Physiology*. 2007; 33 (3): 373–374. DOI: 10.1134/s0362119707030164.
101. Зулкарнаев А.Б., Крстич М., Ватазин А.В., Губарев К.К. Современный этиопатогенетический подход к лечению гнойно-септических осложнений после трансплантации почки. *Медицинский альманах*. 2013; 5 (28): 161–164.
102. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Я.Д., Кубинский А.В., Маркелова М.М., Покусаева Д.П. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019; 17 (1): 4–17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17.

Сведения об авторах

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; вед. науч. сотрудник, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4358-7329.

Кретов Евгений Иванович, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Центр интервенционной кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-7109-9074.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, директор НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; зам. директора по научной и лечебной работе Томского НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-9050-4493.

Хасанов Ильдар Шамильевич, канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник, кафедра биомедицинской техники Фонда Макса Шальдаха, Университет Эрланген-Нюрнберг им. Фридриха-Александра, г. Эрланген, Германия. ORCID 0000-0002-0124-976X.

Яковлев Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАЕН, зав. лабораторией системной эндотоксинемии и шока, директор НИИ общей патологии и патофизиологии; ООО «Клинико-диагностическое общество»; РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID 0000-0002-7166-9372.

(✉) **Рябов Вячеслав Валерьевич**, e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 18.05.2020
Подписана в печать 29.09.2020