

УДК 616.132+616.132.2]-089.168-002+615.22

**О.Й. Жарінов<sup>1</sup>, О.А. Єпанчінцева<sup>2</sup>, І.В. Шклянка<sup>2</sup>,  
А.І. Курченко<sup>3</sup>, Б.М. Тодуров<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ<sup>2</sup> ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ<sup>3</sup> Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

## Маркери запалення до і після аортокоронарного шунтування та ефективність статинів

Мета огляду – узагальнити сучасні погляди на механізми системного запального процесу в пацієнтів з ішемічною хворобою серця після операції аортокоронарного шунтування (АКШ). Наведена інформація про прогностичне значення активації окремих маркерів запалення, таких як С-реактивний білок (С-РБ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і фактор некрозу пухлин (ФНП). Показано, що підвищений рівень високочутливого С-РБ перед операцією АКШ, а також ФНП та ІЛ-6 у післяопераційний період може поєднуватися з гемодинамічними порушеннями та збільшенням частоти розвитку ранніх ускладнень, а також більшою ймовірністю виникнення рестенозу при тривалому спостереженні. Відтак, дослідження маркерів запалення може забезпечити цінну інформацію про найближчий і віддалений прогноз після операції АКШ. Препарати з групи статинів характеризуються високою протизапальною ефективністю, забезпечують зменшення ризику виникнення коронарних ускладнень та фібриляції передсердь після операції АКШ. Застосування статинів напередодні та після ревазуляризаційних втручань зменшує ймовірність розвитку гострого коронарного синдрому і рівень періопераційної летальності на 30–42 %, є ефективним для профілактики ускладнень протягом одного року після операції АКШ.

**Ключові слова:** аортокоронарне шунтування, системне запалення, статини.

Запалення – визнаний фактор патогенезу атеросклерозу та його клінічних виявів, у тому числі гострих коронарних синдромів і стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС). Роль маркерів запалення в оцінці тяжкості перебігу хвороби та прогнозуванні її наслідків показана при різних формах ІХС [4, 6, 30]. У плацебоконтрольованому мегадослідженні JUPITER переконливо доведено, з одного боку, значення С-реактивного білка (С-РБ) як маркера ризику, а з іншого – роль протизапальних ефектів статинів у первинній профілактиці серцево-судинних подій [51]. Результати низки досліджень дали підстави для використання маркерів запалення з метою оцінки пошкодження міокарда та прогнозування подальшого перебігу ІХС у пацієнтів, яким здійснювали операцію аортокоронарного шунтування (АКШ) [54]. Безумовно, існує потреба в уза-

гальненні доступної інформації про прогностичне значення маркерів запалення до і після хірургічної ревазуляризації міокарда, а також про ефективність статинів для профілактики ранніх і пізніх ускладнень після операції АКШ.

### Ревазуляризація міокарда і системне запалення

Найпоширеніша причина стабільної ІХС – стенозуювальний атеросклероз коронарних артерій. Основними сучасними методами відновлення кровопостачання міокарда є черезшкірні транслюмінальні коронарні втручання (ЧТКВ) і операція АКШ. Вибір того чи іншого виду ревазуляризаційних втручань у пацієнтів зі стабільними формами ІХС найбільше залежить від анатомічних особливостей атеросклеротичного

ураження коронарних артерій та функціонального стану міокарда. У випадку локальних звужень коронарних артерій з метою поліпшення якості життя пацієнтів переважно використовують ендovasкулярні втручання. Водночас при багатосудинних ураженнях, зокрема в пацієнтів зі зниженою функцією лівого шлуночка, є підстави для виконання АКШ як найефективнішого засобу поліпшення прогнозу виживання хворих [20].

Пошкодження міокарда при виконанні операції АКШ зумовлює в перші дні після втручання підвищення рівня маркерів запалення, вираженість якого, своєю чергою, може визначати ризик виникнення післяопераційних ускладнень. Формуванню системного запального процесу при виконанні більшості операцій АКШ сприяє використання екстракорпоральних технологій. Штучний кровообіг асоціюється з масивним надходженням у кровоплин медіаторів запалення, таких як цитокіни, комплемент, фактори росту, гормони, оксид азоту тощо [21, 23, 29, 59]. Вивільнення цитокінів може бути безпосереднім наслідком контакту крові зі штучними поверхнями, нефізіологічності перфузії, механічної травми формених елементів крові та її гепаринізації, ішемічно-реперфузійного пошкодження, централізації кровообігу, а також власне хірургічної травми, зміни температури тіла та вивільнення ендотоксинів [26, 29]. Встановлено, що тяжкість запального процесу тісно пов'язана з імовірністю розвитку післяопераційних ускладнень, таких як неврологічні порушення, імуносупресія, вторинні дисфункції тромбоцитів, кровотечі, ниркова та легенева недостатність, післяопераційна фібриляція передсердь (ФП) [44].

Наслідком будь-якого пошкодження тканин, зокрема після операції АКШ, є системна нейроендокринна та метаболічна «гострофазова» відповідь. Критерієм тяжкості запальної реакції є ступінь підвищення вмісту білків плазми: фібриногену, протромбіну, церулоплазмину, феритину, трансферину, гаптоглобіну, С-РБ та інших. Їх рівень зростає більш ніж на 25 % протягом 7 діб після ушкодження тканин [3]. Цитокіни, які є медіаторами запалення, ділять на кілька груп: інтерлейкіни – ІЛ (фактори взаємодії між лейкоцитами), інтерферони (цитокіни з протівірусною активністю), фактори некрозу пухлин – ФНП (цитокіни з цитотоксичною активністю), колонієстимулювальні фактори, гемопоетичні цитокіни. ІЛ-6, фактор пригнічення лейкоцитів та онкостатин М вважають основними індукторами синтезу гострофазових білків, тоді як ІЛ-1 і ФНП – допоміжними. Показано,

що ІЛ-6 відіграє головну роль в індукції синтезу печінкою С-РБ [11, 58].

Прозапальні цитокіни синтезуються різними клітинами: фібробластами, ендотеліальними та епітеліальними клітинами, але їх основними джерелами вважають активовані макрофаги і Т-лімфоцити. Швидкості збільшення і зниження концентрації та максимальні рівні гострофазових білків при запаленні можуть мати відмінності. Зазвичай чим швидше підвищується концентрація того чи іншого білка, тим швидше відбувається її подальше зниження. Наприклад, рівень С-РБ істотно підвищується вже через 6–8 год після пошкодження, досягає максимуму через 48 год, а потім знижується, причому період напіввиведення становить 48 год [1].

Основні прозапальні цитокіни, які беруть участь у розвитку гострої запальної реакції після АКШ, це ІЛ-1 $\beta$ , ФНП, ІЛ-6, ІЛ-8 та моноцитарний хемотаксичний фактор-1 (MCP-1) [58]. Причому ІЛ-1 $\beta$  та ФНП вважають цитокінами ранньої відповіді, що негайно виробляються макрофагами на місці інфекції або травми. Водночас основним протизапальним цитокіном, що вивільнюється під час кардіохірургічних втручань, є ІЛ-10. Він пригнічує синтез прозапальних цитокінів та індукує продукцію рецепторів – антагоністів ІЛ-1, які зменшують вивільнення ІЛ-1. Основними продуцентами ІЛ-1 є моноцити, макрофаги, а також В-лімфоцити [36]. Рівень прозапальних цитокінів збільшується під час і після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу з очікуваним досягненням найвищої концентрації у термін від 12 до 24 год після закінчення АКШ [56].

Доведено, що після втручань на відкритому серці підвищується вміст у крові ФНП- $\alpha$ , прозапальних ІЛ-6 і ІЛ-8, комплементів С3а, С5а, а їх рівень корелює з деякими післяопераційними ускладненнями. Крім того, вивільнюються багато інших вазоактивних медіаторів, зокрема ендотелін, гістамін, простагліцин і брадикінін [9, 34]. Концентрація цих цитокінів збільшується у 10–100 разів порівняно з вихідним рівнем. Найвищі рівні досягаються в термін від 4 до 12 год після закінчення АКШ, а далі вони поступово знижуються протягом 48–72 год після операції [9]. У ранній післяопераційний період можливе виникнення поліорганної недостатності різного ступеня із залученням легень, нирок, центральної нервової системи та шлунково-кишкового тракту. Вона може бути частково пов'язана з інтенсивним впливом вивільнених вазоактивних молекул, використанням штучного кровообігу, гіпотензією та мікроемболією.

## Прогностичне значення окремих маркерів запалення

У здійснених до цього часу дослідженнях як маркери ризику післяопераційних ускладнень після кардіохірургічних операцій, зокрема АКШ, найбільше використовували С-РБ, ІЛ-6 і ФНП. Важливо, що С-РБ виявився інформативнішим для прогнозування ризику виникнення та перебігу ІХС, ніж ліпідні фактори ризику [5]. Початкові стадії атеросклерозу асоціюються з млявим перебігом запалення, від якого своєю чергою залежить ризик виникнення гострого інфаркту міокарда, мозкового інсульту, раптової серцевої смерті в осіб без серцево-судинних хвороб [5]. При підвищенні С-РБ більше ніж на 3 мг/л під час гострого коронарного синдрому серцево-судинні ускладнення виникають у 4 рази частіше [24], а в осіб з рівнем С-РБ більше 3,8 мг/дл у 4 рази частіше виникає стенокардія напруження [5].

Підвищений рівень високочутливого С-РБ перед операцією АКШ асоціюється зі збільшенням ризику ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів зі стабільною ІХС. Зокрема, показник С-РБ більше 3 мг/л до операції АКШ пов'язаний з п'ятиразовим збільшенням ризику ускладнень [24, 43]. Імовірно, рівень високочутливого С-РБ корелює також з ризиком ускладнень після ендovasкулярного лікування ІХС. Адже лише у 12 % пацієнтів з рестенозом коронарних артерій після проведеної раніше коронарної ангіопластики та стентування рівень високочутливого С-РБ був менше 5 мг/л. При цьому, у всіх хворих з рівнем високочутливого С-РБ більше 9 мг/л спостерігали рестеноз коронарних артерій [48, 50].

Найкраще вивченим серед усіх відомих цитокінів – можливих предикторів несприятливого перебігу ІХС – вважають ІЛ-6 [2]. Це прозапальний цитокін, який продукується моноцитами, макрофагами, лімфоцитами, фібробластами та клітинами ендотелію. Біологічні ефекти ІЛ-6 нагадують такі ІЛ-1 і ФНП. Перш за все, це участь у реалізації імунної запальної реакції. Відомо, що ІЛ-6 сприяє загостренню хронічних запальних процесів та переходу гострих у хронічні. Виділяючись дещо пізніше, ніж ІЛ-1 і ФНП, ІЛ-6 пригнічує їх утворення (вони, навпаки, стимулюють його виділення) і тому належить до цитокінів, що завершують розвиток запальної реакції [58].

У роботі Y. Ohashi виявлено зворотний зв'язок ІЛ-6 з показником фракції викиду лівого шлуночка, оціненої через 6 міс після інфаркту міокарда [38]. Водночас рівень ІЛ-6 був прямо пов'язаний з показниками колатерального коронарного

кровотоку та перфузією міокарда [46]. Одночасне підвищення рівнів ІЛ-6 та С-РБ асоціювалося з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема нестабільної стенокардії, декомпенсації серцевої недостатності, повторного інфаркту міокарда, інсульту та смерті [7].

Концентрація ІЛ-6 обов'язково зростає під час АКШ, досягаючи свого піку через 6 год після операції. Підвищення рівня ІЛ-6 до 100 пг/мл через 6 год після АКШ корелює зі зниженням скоротливості міокарда, погіршенням стану гемодинаміки, що веде у підсумку до формування серцевої недостатності [45].

Підвищення рівня ФНП асоціюється з нестабільністю атеросклеротичної бляшки, може бути маркером наявності гострого коронарного синдрому, зокрема в пацієнтів із серцевою недостатністю. Встановлено, що концентрація ФНП вища в атеросклеротичних бляшках, ніж у незмінній судинній стінці, особливо в «запалених» бляшках [22]. ФНП переважно продукується моноцитами/макрофагами, клітинами ендотелію і піністими клітинами. За спектром клітин-мішеней і біологічних ефектів ФНП нагадує ІЛ-1 та ІЛ-6. Підвищений рівень ФНП поєднується з розладами гемодинаміки, зокрема, зниженням скоротливості міокарда, зменшенням хвилинного об'єму крові, а також підвищенням проникності капілярів і цитотоксичним ефектом.

Останнім часом у низці досліджень оцінювали пери- і післяопераційні фактори, які можуть впливати на рівень маркерів запалення при проведенні АКШ. Встановлено, зокрема, що перетискання аорти є незалежним предиктором підвищення рівня цитокінів після операції, а рівні ФНП, ІЛ-6 і ІЛ-8 корелюють з тривалістю післяопераційної ішемії міокарда [25]. Рівні запальних медіаторів, зокрема ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП, значно зростали і досягали свого піку в період від 2 до 4 год після операції АКШ. Рівень ІЛ-6 збільшився у 15–20 разів, рівень ІЛ-8 – у 10–15 разів, водночас рівень ФНП збільшився в 4–5 разів від вихідного [57]. В іншому дослідженні рівень ФНП підвищувався на 3-й день після операції АКШ, досягав свого піку на 5-й день та поступово зменшувався на 7-й день [32].

Виділенням цитокінів (ФНП, ІЛ-1, ІЛ-6) супроводжується також післяішемічна реперфузія міокарда [19]. Цікаво, що в дослідженні за участю 31 пацієнта після перетискання аорти рівні ФНП та ІЛ-8 значно підвищувалися, а рівні ІЛ-6 та ІЛ-10 – зменшувалися [57].

Фінські дослідники обстежили 20 пацієнтів, яким виконували операцію АКШ. Рівні ФНП, ІЛ-6, ІЛ-8, та ІЛ-10 вимірювали перед анестезією, на 5-й хвилині, через 1, 4 та 20 год після реперфу-

зії. Рівень ІЛ-6 підвищувався з кожним вимірюванням, досягаючи пікового значення через 4 год після реперфузії. Рівень ІЛ-8 також підвищився на 5-й хвилині, але залишився стабільним через 1 год та через 4 год після реперфузії. Показник ІЛ-10 зростав на 5-й хвилині та досягнув піку через 1 год. Жодних зв'язків між тривалістю перетискання аорти та рівнем цитокінів у цьому дослідженні не встановлено [34].

У проспективному дослідженні за участю 90 пацієнтів з ІХС, яким виконували АКШ, визначали рівень С-РБ та ФНП. Встановлено, що рівень С-РБ значно підвищився після АКШ, але не було значущих відмінностей показників С-РБ та ФНП залежно від використання штучного кровообігу під час операції [37].

Отже, системне запалення відіграє важливу роль у прогресуванні атеросклеротичної бляшки та її дестабілізації, що своєю чергою може призводити до виникнення серцево-судинних ускладнень. Підвищений рівень високочутливого С-РБ перед операцією АКШ, а також ФНП, прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-8 у післяопераційний період може поєднуватися зі збільшенням ризику післяопераційних ускладнень.

### **Ефективність статинів для профілактики ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень**

Статини є потужними ліпідознижувальними препаратами, які довели свою ефективність у первинній і вторинній профілактиці ІХС, зменшенні ризику виникнення смерті та серцево-судинних подій [14, 15, 40, 44]. Окрім ліпідознижувальної дії, статинам притаманні інші важливі властивості, зокрема протизапальний, антитромботичний, судинорозширювальний, антиаритмічний та імунодепресивний ефекти.

Про наявність протизапальної дії аторвастатину, яка виявилася у зниженні рівня С-РБ, свідчили результати досліджень REVERSAL і PROVE IT [47, 49, 55]. Вважають, що статини здатні зв'язуватися з функціональним лімфоцитарним антигеном 1-го типу (LFA-1), відповідальним за їх адгезію і взаємну стимуляцію, і таким чином сприяти гальмуванню запальної реакції. Не випадково існує точка зору, що підвищений рівень С-РБ може бути одним із критеріїв доцільності застосування, а його зниження – критерієм ефективності статинів.

Ідея застосування статинів при проведенні операції АКШ має різні підґрунтя. Зокрема, гальмування активації окисно-відновлювальних реакцій після ревазуляризації міокарда є одним із пояснень сприятливого впливу стати-

нів у зниженні післяопераційних ускладнень: ФП, гострої серцевої недостатності та, відтак, потреби у збільшенні тривалості госпіталізації [8, 39]. «Гострі» ефекти статинів у високих дозах у період перед кардіохірургічним втручанням, насамперед, пов'язують з їх вазопротекторною дією [28]. За даними різних авторів, застосування статинів під час підготовки хворого до оперативного лікування зменшує ризик розвитку гострого коронарного синдрому та періопераційну летальність на 30–42 % порівняно з пацієнтами, які не приймали статини [17, 40]. Метааналіз застосування статинів перед операцією АКШ, що охопив близько 3000 пацієнтів, виявив значні переваги передопераційного призначення статинів у зниженні ранньої післяопераційної смертності, частоти виникнення ФП та інсульту [17, 40]. Відтак, на думку більшості експертів, терапія статинами повинна тривати до моменту операції АКШ і продовжуватися в післяопераційний період.

Існує також різноманітна доказова база щодо застосування статинів для профілактики пізніх ускладнень та рестенозів у пацієнтів з ІХС після ревазуляризації міокарда. Переважно ці дані отримували в субаналізах груп пацієнтів, яким здійснювали ревазуляризаційні втручання до моменту залучення або в період участі у великих контрольованих клінічних дослідженнях. Зокрема, в дослідженні GREACE тривале використання аторвастатину в середній дозі 24 мг/добу привело до зниження частоти всіх несприятливих подій у пацієнтів, які раніше перенесли АКШ або коронарну ангіопластику, на 53 % [10].

У дослідженні POST-CABG за участю 1351 хворого після АКШ з помірною гіперхолестеринемією (вихідний рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) 135–175 мг/дл) застосування ловастатину в дозі 40 мг забезпечувало зниження концентрації ХС ЛПНЩ до 85 мг/дл. Це своєю чергою дозволило зменшити ймовірність виникнення рестенозів на 31 %, необхідність у повторній ревазуляризації через 4 роки – на 29 %, сумарну кількість випадків смерті від усіх причин, інсультів та необхідності в ревазуляризації протягом 7,5 року спостереження – на 24 % [53].

У дослідженні CARE за участю більше 2000 раніше ревазуляризованих пацієнтів застосування правастатину забезпечило значне зниження рівня ХС ЛПНЩ протягом 5 років (98 мг/дл при застосуванні правастатину проти 136 мг/дл у групі плацебо). Це дозволило зменшити ризик виникнення інфаркту міокарда на 43 %, смертність від серцево-судинних причин – на 39 %, необхідність у повторній ревазуляризації – на 22 %, ризик виникнення інсульту – на 72 % [52].

Здійснено також чимало ретроспективних спостережень, які дозволили оцінити ефективність фонового застосування статинів перед ревазуляризаційними втручаннями. Зокрема, терапія статинами була пов'язана зі значним зниженням смертності, випадків інфаркту міокарда, аритмій та нестабільної стенокардії (з 11 до 3 %) протягом одного року після АКШ ( $p=0,02$ ) [18]. В іншому дослідженні симвастатин призначали за 4 тижні до АКШ і протягом одного року після операції; через рік виконували повторну коронарографію. У пацієнтів, які приймали симвастатин, значуще меншою була частота виникнення інфаркту міокарда та оклюзії шунтів протягом періоду спостереження [16].

У дослідженні N. Krivoу та співавторів за участю 41 пацієнта призначення аторвастатину в добовій дозі 80 мг за день, у день і протягом двох днів після АКШ, а потім у дозі 40 мг до 120 год після операції забезпечило потужніший протизапальний ефект порівняно із застосуванням аторвастатину в добовій дозі 20 мг протягом 120 год ( $p=0,01$ ) [27].

У дослідженні D.J. Brull та співавторів здійснили порівняння рівнів ІЛ-6 одразу після операції у хворих, які отримували терапію статинами, і в контрольній групі. Хоча рівень ІЛ-6 після АКШ зростав в обох групах, застосування статинів асоціювалося з дещо меншим його підвищенням. Це вказує на зниження вираженості періопераційних запальних реакцій на тлі терапії статинами [12]. M. Chello та співавтори встановили, що прийом симвастатину протягом 3 тиж до АКШ у дозі 40 мг/добу порівняно з плацебо значно зменшував післяопераційні пікові значення ІЛ-6 і ІЛ-8 [14, 15].

Останнім часом у літературі з'явилися досить переконливі дані про вплив статинів на післяопераційні порушення ритму у хворих, яким виконували кардіохірургічні втручання. У дослідженні за участю 362 пацієнтів, які отримували або не отримували статини перед операцією АКШ, частота післяопераційної ФП становила відповідно 8,2 проти 16,8 % ( $p=0,03$ ), а середня тривалість пароксизму ФП –  $(180 \pm 60)$  проти  $(338 \pm 153)$  хв ( $p<0,0001$ ) [39]. В іншому обсерваційному дослідженні у 234 пацієнтів після операції АКШ багатofакторний аналіз виявив зниження ризику виникнення ФП у пацієнтів, які приймали статини (співвідношення ризику 0,52; 95 % довірчий інтервал 0,28–0,96;  $p=0,038$ ) [31].

Важливим етапом для розуміння потенційних ефектів статинів при виконанні кардіохірургічних втручань стало контрольоване дослідження ARMYDA-3. Лікування аторвастатином у дозі 40 мг на добу, розпочате за 7 днів до операції,

дозволило істотно знизити частоту виникнення післяопераційної ФП, порівняно з плацебо, в пацієнтів після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу (35 проти 57 %,  $p=0,003$ ) та скоротити терміни перебування в стаціонарі –  $(6,3 \pm 1,2)$  проти  $(6,9 \pm 1,4)$  дня ( $p=0,001$ ). Наголосимо, що в цьому дослідженні показники частоти розвитку ФП були відносно високими, порівняно з іншими подібними дослідженнями із застосуванням антиаритмічних засобів [35]. Цікаво, що пікові рівні С-РБ були значуще нижчими в пацієнтів без ФП ( $p=0,01$ ). За даними багатofакторного аналізу, прийом аторвастатину зменшив ризик виникнення ФП після операції на 61 %, а ФП асоціювалася зі збільшенням рівня С-РБ вище медіани його значень (більше 166 мг/л). За даними аналізу в підгрупах, прийом аторвастатину зменшував частоту виникнення ФП незалежно від віку, статі, наявності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії або хронічної обструктивної хвороби легень ( $p=0,033$ ) [41].

Проте в нещодавно закінченому дослідженні STICS здатність статинів запобігати післяопераційній ФП не була підтверджена. Пацієнти отримували розувастатин у дозі 20 мг/добу або плацебо за 8 днів до і 5 днів після планової операції на серці. Протягом 5 днів після операції здійснювали холтеровське моніторування ЕКГ для виявлення ФП, а також визначали вміст тропонінів для заперечення пошкодження міокарда. Частота виникнення ФП становила 21 проти 20 % ( $p=0,72$ ), відповідно, в групах розувастатину і плацебо. Також у порівнюваних групах не відзначалося достовірних відмінностей між рівнями тропонінів у плазмі ( $p=0,72$ ), показниками тривалості госпіталізації, частоти виникнення кардіальних і цереброваскулярних ускладнень у період госпіталізації, функцією ЛШ за даними ехокардіографії та рівнями креатиніну в плазмі. Лікування розувастатином було ефективним лише щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ вже через 48 год після операції [13].

Загалом, дані експериментальних досліджень свідчать про наявність різноманітних неліпідних ефектів статинів, які створюють підґрунтя для їх застосування при підготовці до хірургічної ревазуляризації міокарда та в післяопераційний період. Завдяки протизапальним механізмам дії препарати з групи статинів можуть зменшити ймовірність ранніх післяопераційних ускладнень, сповільнити прогресування атеросклерозу у венозних шунтах та зменшити потребу в повторній ревазуляризації. Рівень маркерів запалення у пацієнтів зі стабільною ІХС, які готуються до операції АКШ, може стати важливим кри-

терієм визначення доцільності та інтенсивності застосування статинів перед операцією АКШ, а його зміни на тлі лікування – показником ефективності лікування статинами.

## Висновки

Операція реваскуляризації міокарда обов'язково пов'язана з виникненням системної запальної реакції, а вивільнення прозапальних цитокинів своєю чергою негативно впливає на функцію міокарда. Після операції АКШ вміст у крові ФНП, ІЛ-6 і ІЛ-8 підвищується у десятки разів порівняно з вихідним рівнем, причому ступінь цього підвищення корелює з виникненням післяопераційних ускладнень. Підвищений рівень ФНП та ІЛ-6 поєднується з розладами гемо-

динаміки, зокрема, зниженням скоротливості міокарда, зменшенням хвилинного об'єму крові, а також підвищенням проникності капілярів і цитотоксичним ефектом. Підвищений рівень С-РБ також є незалежним серцево-судинним чинником ризику у хворих на ІХС, навіть за відсутності гіперліпідемії. Від рівня С-РБ залежить ризик виникнення рестенозу після ангіопластики коронарних артерій. Відтак, дослідження маркерів запалення може забезпечити цінну інформацію про найближчий і віддалений прогноз перебігу ІХС. Перед- і післяопераційна терапія статинами характеризується високою протизапальною ефективністю та здатна зменшувати ризик виникнення післяопераційних ускладнень у ранній післяопераційний період і протягом одного року після операції АКШ.

## Література

1. Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе // Клиническая медицина.– 2006.– № 5.– С. 25–30.
2. Зыков М.В., Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Каштан В.В. Использование биомаркеров – цитокинов в диагностике и прогнозировании течения инфаркта миокарда: Методические рекомендации.– Кемерово, 2012.– С. 7–16.
3. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов // Рус. мед. журн.– 2001.– № 9 (10).– С. 5–9.
4. Миролубова О.А., Добродеева Л.К., Аверина М. и др. Роль цитокинов и апоптоза в развитии постреперфузионного синдрома после операции на открытом сердце с искусственным кровообращением // Кардиология.– 2001.– № 41 (1).– С. 67–69.
5. Насонов Е.Л., Пашокова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // Кардиология.– 2002.– № 7.– С. 53–62.
6. Наумов В.Г., Сумороков А.Б., Ежов М.В. и др. Показатели хронического воспаления у больных ишемической болезнью сердца при развитии рестеноза в коронарном стенте // Кардиология.– 2005.– № 1.– С. 14–18.
7. Шрейдер Е.В., Шахнович Р.М., Казначеева Е.И. и др. Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом // Кардиол. вестн.– 2008.– Т. III, № 2.– С. 44–53.
8. Antoniadou C., Demosthenous M., Reilly S. et al. Myocardial Redox State Predicts In-Hospital Clinical Outcome After Cardiac Surgery: Effects of Short-Term Pre-Operative Statin Treatment // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2012.– Vol. 59 (1).– P. 71–73.
9. Ascione R., Lloyd C.T., Underwood M.J. et al. Inflammatory response after coronary revascularisation with or without cardiopulmonary bypass // Ann. Thorac. Surg.– 2000.– Vol. 69.– P. 1198–1204.
10. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. et al. Treatment with atorvastatin to the National cholesterol educational program goal versus «usual» care in secondary coronary heart disease prevention: The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation Study (GREACE) // Cur. Med. Res. Opin.– 2002.– Vol. 18.– P. 220–228.
11. Black S., Kushner I., Samols D. C-reactive protein // J. Biol. Chem.– 2004.– Vol. 279.– P. 48487–48490.
12. Brull D.J., Sanders J., Rumley A. et al. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting // Am. J. Cardiol.– 2001.– Vol. 88.– P. 431–433.
13. Casadei B. et al. Perioperative statin treatment in cardiac surgery for the prevention of atrial fibrillation and perioperative myocardial damage: the Statin Therapy in Cardiac Surgery (STICS) trial // ESC Congress. Hotline.– 2014.– Vol. 2.
14. Chello M., Anselmi A., Spadaccio C. et al. Simvastatin increases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction after coronary surgery // Ann. Thorac. Surg.– 2007.– Vol. 83.– P. 1374–1380.
15. Chello M., Mastroberoberto P., Patti G. et al. Simvastatin attenuates leucocyte-endothelial interactions after coronary revascularisation with cardiopulmonary bypass // Heart.– 2003.– Vol. 89.– P. 538–543.
16. Christenson J.T. Preoperative lipid control with simvastatin reduces the risk for graft failure already 1 year after myocardial revascularization // Cardiovasc. Surg.– 2001.– Vol. 9.– P. 33–43.
17. Collard C.D., Body S.C., Shernan S.K. et al. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 2006.– Vol. 132.– P. 392–400.
18. Dotani M.I., Elnicki D.M., Jain A.C., Gibson C.M. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting // Am. J. Cardiol.– 2000.– Vol. 86.– P. 1128–1130.
19. Entman M.L., Smith W.C. Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease // Cardiovasc. Res.– 2010.– Vol. 28.– P. 1301–1311.
20. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // Eur. Heart. J.– 2014.– Vol. 35 (37).– P. 2541–2619.
21. Franke A., Lante W., Fackeldey V. et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know // Eur. J. Cardiothorac.– 2005.– Vol. 28.– P. 569–575.
22. Frostegard J., Bennet A.M., Wiman B. et al. Association of ФНП-alpha serum levels and ФНПА promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction // Atherosclerosis.– 2006.– Vol. 187.– P. 408–414.
23. Gerola L.R., Oliveira S.A., Moreira L.F.P. et al. Blood cardioplegia with warm reperfusion versus intermittent aortic cross-clamping in myocardial revascularization: randomized controlled trial // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 1993.– Vol. 106.– P. 491–496.
24. Gottsauner-Wolf M., Zasmata G., Hornykewycz S. et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation // Eur. Heart J.– 2000.– Vol. 21.– P. 1152–1158.
25. Hennein H.A., Ebba H., Rodriguez J.L. et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and

- dysfunction after uncomplicated coronary revascularization // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*– 2004.– Vol. 108.– P. 626–635.
26. Klein D.J., Briet F., Nisenbaum R. et al. Endotoxemia related to cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of infection after cardiac surgery: a prospective observational study // *Crit Care.*– 2011.– Vol. 15.– P. 69.
  27. Krivoy N., Adler Z., Saloma R. et al. Targeting C-reactive protein levels using high-dose atorvastatin before coronary artery bypass graft surgery // *Exp. Clin. Cardiol.*– 2008.– Vol. 13, N 4.– P. 171–174.
  28. Laufs U., Adam Oliver. Acute effects of statins // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2012.– Vol. 59, N 1.– P.71–73.
  29. Levy J.H., Tanaka K.A. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.*– 2003.– Vol. 75.– P. 715–720.
  30. Luesher T.F., Vanhoutte P.M. The Endothelium: modulator of cardiovascular function // *Boca Raton.*– 2000.– P. 1–228.
  31. Marin F., Pascual D.A., Roldan V. et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.*– 2006.– Vol. 97.– P. 55–60.
  32. Martakova L., Olejarova I., Danova K. et al. Cytokine levels in patients with a very low left ventricular ejection fraction after open heart surgery // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2001.– Vol. 102, N 12.– P. 548–551.
  33. Menasché P. The systemic factor: the comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.*– 2001.– Vol. 72.– P. 2260–2266.
  34. Minxin W., Kuukasjärvi P. Cytokine responses in low-risk coronary artery bypass surgery // *Intern. J. Angiology.*– 2001.– Vol. 10, N 1.– P. 27–30.
  35. Mitchell L.B., Exner D.V., Wyse D.G. et al. Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair // *JAMA.*– 2005.– Vol. 294.– P. 3093–3100.
  36. Moyer C.F., Sajuthi D., Tulli H., Williams J.K. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis // *Amer. J. Pathology.*– 1991.– Vol. 138.– P. 951–960.
  37. Nader N.D., Javadzadegan H., Nezami N. et al. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrotizing factor-alpha (TNF-alpha) after on- and off-pump coronary artery bypass grafting // *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth.*– 2010.– Vol. 2 (1).– P. 27–33.
  38. Ohashi Y., Kawashima S., Mori T. et al. Soluble CD40 ligand and interleukin-6 in the coronary circulation after acute myocardial infarction // *Intern. J. Cardiol.*– 2006.– Vol. 112 (1).– P. 52–58.
  39. Ozaydin M., Dogan A., Varol E. et al. Statin use before bypass surgery decreases the incidence and shortens the duration of postoperative atrial fibrillation // *Cardiology.*– 2007.– Vol. 107.– P. 117–121.
  40. Pan W., Pintar T., Anton J. et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110.– P. 45–49.
  41. Patti G., Chello M., Candura D. et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of the ARMYDA-3 // *Circulation.*– 2006.– Vol. 114.– P. 145–1461.
  42. Pinon P., Kaski J.C. Inflammation, atherosclerosis and cardiovascular disease risk // *Rev. Esp. Cardiol.*– 2006.– Vol. 59.– P. 247–258.
  43. Pim van der Harst, Voors A.A., Volbeda M. et al. Usefulness of preoperative c-reactive protein and soluble intercellular adhesion molecule 1 for predicting future cardiovascular events after coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.*– 2006.– Vol. 97.– P. 1697–1701.
  44. Powell B.D., Bybee K.A., Valeti U. et al. Influence of preoperative lipid-lowering therapy on postoperative outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 99.– P. 785–789.
  45. Preeshagul I., Gharbaran R., Kyung H.J. et al. Potential biomarkers for predicting outcomes in CABG cardiothoracic surgeries // *J. Cardiothoracic Surgery.*– 2013.– Vol. 8.– P. 176.
  46. Rakhit R.D., Seiler C., Wustmann K. et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 release during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction is related to coronary collateral flow // *Coron. Artery Dis.*– 2005.– Vol. 16, N 3.– P. 147–152.
  47. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352, N 1.– P. 20–28.
  48. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *New Engl. J. Med.*– 1997.– Vol. 336.– P. 973–979.
  49. Ridker P.M., Morrow D.A., Rose L.M. et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol < 70 mg/dl and C-reactive protein < 2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 45, N 10.– P. 1644–1648.
  50. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators // *Circulation.*– 1998.– Vol. 98.– P. 839–844.
  51. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 359.– P. 2195–2207.
  52. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *New Engl. J. Med.*– 1996.– Vol. 355.– P. 1001–1009.
  53. 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. The Post Coronary Artery Bypass Graft Investigators // *New Engl. J. Med.*– 1997.– Vol. 336.– P.153–162.
  54. Tsuyuki R.T. Revascularization in patients with heart failure // *CMAJ.*– 2006.– Vol. 175 (4).– P. 361–365.
  55. Tuzcu E.M., Nissen S.E., Schoenhagen P. et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352 (1).– P. 29–38.
  56. Wan S., DeSmet J.M., Barvais L. et al. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*– 2006.– Vol. 112.– P. 806–811.
  57. Wan S., LeClerc J.L., Vincent J.L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies // *Chest.*– 2007.– Vol. 112.– P. 676–692.
  58. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // *Eur. Heart J.*– 2000.– Vol. 21.– P. 1574–1583.
  59. Zych B., Pacholewicz J., Farmas A. et al. Operacje kardiochirurgiczne przetoczenia krwi i środków krwioPOCHODNYCH // *Kardichir. Torakochir. Pol.*– 2004.– Vol. 1.– P. 31–40.

**О.И. Жаринов<sup>1</sup>, О.А. Епанчинцева<sup>2</sup>, И.В. Шклянка<sup>2</sup>, А.И. Курченко<sup>3</sup>, Б.М. Тодуров<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

<sup>2</sup> ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

<sup>3</sup> Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

### Маркеры воспаления до и после аортокоронарного шунтирования и эффективность статинов

Цель обзора – обобщить современные взгляды на механизмы системного воспалительного процесса у пациентов с ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Приведена информация о прогностическом значении активации отдельных маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (С-РБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухолей (ФНО). Показано, что повышенный уровень высокочувствительного С-РБ перед операцией АКШ, а также ФНО и ИЛ-6 в послеоперационный период может сочетаться с гемодинамическими нарушениями и увеличением частоты ранних осложнений, а также большей вероятностью возникновения рестеноза при длительном наблюдении. Поэтому исследование маркеров воспаления может обеспечить ценную информацию о ближайшем и отдаленном прогнозе после операции АКШ. Препараты из группы статинов характеризуются высокой противовоспалительной эффективностью, обеспечивают уменьшение риска коронарных осложнений и фибрилляции предсердий после операции АКШ. Применение статинов накануне и после реваскуляризационных вмешательств уменьшает вероятность возникновения острого коронарного синдрома и уровень периоперационной летальности на 30–42 %, является эффективным для профилактики осложнений в течение одного года после операции АКШ.

**Ключевые слова:** аортокоронарное шунтирование, системное воспаление, статины.

**O.J. Zharinov<sup>1</sup>, O.A. Epanchintseva<sup>2</sup>, I.V. Shklianika<sup>2</sup>, A.I. Kurchenko<sup>3</sup>, B.M. Todurov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Shpyuk National Medical Academy of Postgraduate Education of Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Heart Institute of Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Markers of inflammation before and after coronary artery bypass grafting and the effectiveness of statins

The aim of the review is to summarize contemporary views on mechanisms of the systemic inflammation in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting (CABG). The information about the prognostic value of activation of the inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF) is provided. It is shown that elevated levels of high-sensitive CRP before CABG and high levels of TNF and IL-6 during postoperation period may be associated with hemodynamic disorders and increasing the frequency of early complications and more likely occurrence of restenosis at long-term follow-up. Therefore, the study of inflammatory markers may provide valuable information about short- and long-term prognosis after CABG. Statin medications reveal highly anti-inflammatory activity and reduce the risk of coronary events and atrial fibrillation after CABG surgery. The use of statins before and after revascularization surgery reduces the risk of acute coronary syndrome and the level of perioperative mortality by 30–42 %, and is effective for the prevention of complications within one year after CABG surgery.

**Key words:** coronary artery bypass grafting, systemic inflammation, statins.