

УДК: 616.13-004.6:616.127-005.8.-07

ВЫЯВЛЕНИЕ ЛАТЕНТНОГО НЕКОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ. ЕСТЬ ЛИ СМЫСЛ?

О. Л. БАРБАРАШ, В. В. КАШТАЛАП

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия*

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Кемеровская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения РФ, Кемерово, Россия*

Представлены результаты исследований клинической и прогностической значимости некоронарного атеросклероза различной степени выраженности у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Выявлена высокая (до 95 %) распространенность некоронарного атеросклероза, степень которого прогрессирует у более чем 70 % пациентов через 12 месяцев после ОКС. Определена клинико-прогностическая значимость феномена МФА при ОКС и необходимость раннего выявления некоронарного атеросклероза у пациентов с ОКС для оптимизации рискметрии. Выявлены маркеры активации субклинического воспаления при мультифокальном атеросклерозе (МФА) и ОКС – интерлейкин-12, фактор некроза опухоли- α ; обозначены возможности их применения в современных статистических моделях рискметрии при ОКС. Намечены перспективные направления фундаментальных и клинических исследований в области мультифокального атеросклероза.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, острый коронарный синдром, биомаркеры субклинического воспаления, прогноз, рискметрия.

DIAGNOSIS OF LATENT FORMS OF NON-CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS. IS THERE ANY PRACTICAL SENSE?

O. L. BARBARASH, V. V. KASHTALAP

*Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»,
under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia*

*State Educational Institution for Higher Professional Education «Kemerovo State Medical Academy»,
Russian Agency for Health Care, Kemerovo, Russia*

The clinical and prognostic significances of different degrees of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome (ACS) patients were reported in the study findings. A high (95 %) prevalence of non-coronary atherosclerosis, the degree of which was progressing in more than 70 % of patients 12 months after ACS, was defined. Moreover, the clinical and prognostic importance of polyvascular disease (PolyVD) in ACS and the necessity of early detection of non-coronary atherosclerosis in ACS patients were determined to optimize risk estimation. Interleukin-12, tumor necrosis factor- α were considered to be the markers of subclinical inflammation of polyvascular disease (PolyVD) and ACS; their possible application in modern statistical risk estimation models of ACS were suggested. The perspective areas in fundamental and clinical studies of polyvascular disease were proposed to the further research.

Key words: polyvascular disease, acute coronary syndrome, subclinical inflammation biomarkers, prognosis, risk estimation.

Несмотря на бесспорные достижения современной кардиологии в области профилактики и лечения атеросклероза, врачи различных специальностей до сих пор сталкиваются с тяжелым стенозирующим атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов, которое протекает как с клинической манифестацией, так и асимптомно. Как правило, гемодинамически значимые стенозы выявляют уже после развития острых сосудистых катастроф.

Учитывая то, что атеросклероз – системное заболевание, актуален вопрос активного выявления и мониторинга степени выраженности артериальных стенозов различной локализации при первом обращении пациента за медицинской помощью в связи с симптомами ишемии органов и тканей в любых сосудистых бассейнах. Однако в реальной клинической практике такой подход не является традиционным. Результат этого – высокий процент развития у такого рода

пациентов повторных сердечно-сосудистых событий.

Под термином «мультифокальный атеросклероз» (МФА) понимают наличие гемодинамически значимых стенозов двух и более магистральных артериальных бассейнов [12, 3, 18]. До сих пор дискутируется вопрос о том, насколько влияет на течение острых и хронический форм атеросклероза различной локализации (в частности, ишемической болезни сердца) наличие гемодинамически незначимого, субклинического атеросклероза иной (некоронарной) локализации [1, 13, 16, 17].

В связи с этим вполне понятен интерес к объективной оценке феномена МФА с позиции его клинико-прогностической значимости, что может стать основой для разработки перспективных направлений превентивной диагностики и управления риском развития сосудистых катастроф. Не вызывает сомнений необходимость выявления и оценки факторов риска развития и патогенетических закономерностей формирования мультифокального атеросклеротического поражения. До настоящего времени не ясно, является ли МФА лишь закономерным следствием интенсивного воздействия большого количества факторов сердечно-сосудистого риска (возраста, сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения) либо может оцениваться как некий интегральный показатель, имеющий при этом собственные генетические и иммунохимические предикторы развития.

Основная гипотеза наших исследований в этом направлении строилась на представлении о том, что у пациентов после перенесенного сосудистого события активный скрининг степени атеросклеротического поражения сосудистых бассейнов позволит выявить, а в последующем мониторировать данный процесс; оценить важность основных модифицируемых и немодифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска в определении степени прогрессирования атеросклероза; выявить связи степени его прогрессирования с вероятностью развития повторных сердечно-сосудистых событий; определить роль воспалительной реакции, сохраняющейся после перенесенного острого ишемического события, в реализации прогрессирования системного атеросклероза и развитии повторных острых сосудистых событий.

В качестве модели изучения данной проблемы выбраны пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) как наиболее однородная группа пациентов. С другой стороны, выбор пациентов с инфарктом миокарда в качестве объекта исследования определяется теми проблемами, которые существуют в реальной клинической практике. Подход к лечению больных с инфарктом миокарда, основанный на восстановлении проходимости одной инфаркт-связанной коронарной артерии (КА), в настоящее время внедрен в большинство современных кардиологических стационаров. Однако ни в одних рекомендациях по ведению пациентов с острым коро-

нарным синдромом нет указаний на то, что для риск-стратификации пациентов необходимо иметь информацию не только о поражении коронарного русла, но и наличии и степени поражения некоронарных сосудистых бассейнов, что является теоретически вполне логичным [4, 15].

Прежде всего, в ходе регистрового исследования было выявлено, что у пациентов с ИМпST имеется высокая распространенность (до 95 %) МФА, определяемая с помощью скринингового ультразвукового исследования некоронарных артериальных бассейнов [экстракраниального (ЭКА) и магистральных артерий нижних конечностей (МАНК)]. С учетом факта наличия атеросклероза коронарной локализации и степени стенозирования некоронарного русла нами были выделены следующие группы пациентов: в первую группу вошли пациенты без МФА, во вторую – больные с толщиной комплекса интима-медия (КИМ) ≥ 1 мм или стенозами до 30 %, в третью – со стенозами от 30 до 50 %, в четвертую – от 50 % и более. Было установлено, что 29 % пациентов с ИМпST характеризовались наличием стенозов ЭКА и МАНК более 50 %; 18 % – некоронарными стенозами от 30 до 50 %; 48 % больных имели стенозы до 30 % или утолщение КИМ. В большинстве случаев коронарный атеросклероз сочетался с атеросклерозом ЭКА (17 %), МАНК (48 %) или выявлялось атеросклеротическое поражение всех трех исследуемых артериальных бассейнов (КА + ЭКА + МАНК) (30 %). Верифицирована статистически достоверная корреляция между величиной КИМ некоронарных сосудов и тяжестью атеросклеротического поражения магистральных коронарных артерий. Так, у пациентов с однососудистым поражением КА средняя толщина КИМ составила 1,20 мм, у больных с двухсосудистым поражением – 1,25 мм, трехсосудистым поражением – 1,31 мм ($p = 0,01$) [7, 11]. Таким образом, для пациента с многососудистым поражением коронарного русла характерны и более выраженные проявления некоронарного атеросклероза.

Далее было доказано, что с увеличением тяжести проявлений МФА увеличивается «насыщенность» пациентов с ИМпST факторами сердечно-сосудистого риска. При анализе анамнестических данных пациентов отмечено, что по мере повышения степени проявлений МФА регистрируется достоверное увеличение показателя среднего возраста, частоты встречаемости постинфарктного кардиосклероза, анамнестических указаний на предшествовавшие проявления синдрома стенокардии и перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения в обследованных группах пациентов. Эти показатели относятся к факторам неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых осложнений при остром коронарном синдроме, т. к. отражают давность развития и выраженность атеросклеротического поражения артериального русла [7].

Кроме того, было показано, что по мере увеличения степени выраженности МФА снижается веро-

ятность получения пациентами эффективной реперфузионной терапии с использованием чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Так, если у пациентов с изолированным коронарным атеросклерозом и при наличии только утолщения КИМ и стенозов менее 30 % в некоронарных сосудистых бассейнах ЧКВ проведено у 67,5 % пациентов, то у больных с некоронарными стенозами от 50 % и более – только у 38,4 % [11]. Таким образом, наличие МФА у пациентов с ИМпСТ ассоциируется с более тяжелым течением инфаркта миокарда и меньшей частотой проведения инвазивных коронарных вмешательств, что позволяет оценивать генерализованный атеросклероз как весомый критерий неблагоприятного раннего прогноза инфаркта миокарда.

Оптимизация подходов к стратификации риска неблагоприятного течения ИМпСТ продолжает оставаться актуальной задачей. Применяемый в настоящее время ряд шкал для оценки риска раннего неблагоприятного исхода острых коронарных событий не учитывает наличие у пациента атеросклеротического поражения некоронарных артерий. Результаты проведенных нами исследований позволяют сделать вывод о том, что МФА с учетом даже незначимых стенозов периферических артерий у больных с инфарктом миокарда предопределяет не только наличие множества факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но и сам является независимым предвестником развития кардиоваскулярной смерти.

Так, было показано, что феномен МФА оказывает самостоятельное влияние на течение острой коронарной катастрофы. При оценке 30-дневного прогноза по шкале TIMI Risk Score установлено, что пациенты с некоронарными атеросклеротическими поражениями и стенозами более 30 % характеризовались и более высоким риском неблагоприятного течения острого коронарного синдрома [медиана балла в группе больных с МФА составила 4,0 по сравнению с 2,0 у пациентов с изолированным коронарным поражением и начальными проявлениями некоронарного атеросклероза ($p < 0,0001$)]; большей частотой развития острой сердечной недостаточности, оцениваемой по шкале Killip (32 и 8,7 % соответственно), пожилым возрастом – 69,0 и 48,0 года ($p < 0,0001$), большей распространенностью артериальной гипертензии, сахарного диабета, достоверно более низкой фракцией изгнания левого желудочка (47,0 и 54,0 % соответственно, $p = 0,003$) [11].

МФА реализует свое неблагоприятное влияние у пациентов с ИМпСТ и в отношении годового прогноза. Так, было показано, что у данной категории пациентов наличие даже гемодинамически незначимых стенозов в некоронарных сосудистых бассейнах определяет прогноз через 12 месяцев значительно хуже, чем у больных без признаков МФА. Наибольшее количество осложнений зарегистрировано у пациентов со стенозами некоронарных артерий больше 30 %. Смертельные исходы регистрировались только у пациентов с прояв-

лениями МФА, а инсульты – у больных с некоронарными стенозами от 30 % и более [7].

Использование шкалы GRACE совместно с идентификацией дополнительных факторов (наличия застойной сердечной недостаточности, МФА, факта ранее перенесенного инсульта, курения) позволило нам создать модель (KemScore) стратификации риска смерти в течение 12-месячного периода со значением площади под ROC-кривой 0,83 (0,76; 0,90), что оказалось существенно выше первичной шкалы GRACE – 0,71 (0,63; 0,79). Таким образом, выявление дополнительных факторов риска, включая стенозы периферических артерий от 30 % и выше, позволило оптимизировать прогностическую ценность шкалы GRACE [4]. Следует отметить, что шкала KemScore по своей специфичности и чувствительности значительно превосходит известные способы прогнозирования отдаленных осложнений ИМ – PAMI, TIMI, CADILLAC, GRACE.

Ранее доказано, что атеросклероз склонен к распространению и прогрессированию [18, 20], особенно у больных после перенесенного инфаркта миокарда, что и является, по-видимому, причиной развития новых сосудистых событий. Нами доказано, что прогрессирование МФА в виде увеличения гемодинамической значимости имеющихся исходно стенозов либо появления стенозов в интактном сосудистом бассейне и выявляемое с помощью динамического ультразвукового исследования некоронарных магистральных артерий через 12 месяцев после перенесенного ИМпСТ определяется более чем у 70 % [9]. Одно из условий этого процесса – неэффективная терапия статинами с отсутствием достижения целевых значений липидного профиля. У данной категории пациентов выявлена зависимость между степенью прогрессирования МФА и вероятностью неблагоприятного отдаленного прогноза. Факт прогрессирования атеросклеротического поражения по результатам настоящего исследования ассоциировался с развитием сосудистых событий – у пациентов со значимым прогрессированием процент таких эпизодов в течение года составил 8,4 %, у пациентов с умеренным прогрессированием – 4,8 %, в то время как у пациентов без прогрессирования – только 2,4 %. При этом острые нарушения мозгового кровообращения развились только в группах прогрессирования атеросклероза по брахиоцефальным артериям [9].

Существуют различные подходы, позволяющие раскрыть патофизиологические механизмы осложнений при МФА. В литературе описаны транзиторные нарушения мозгового кровообращения как при острой коронарной недостаточности, так и при хронических формах ИБС, что объясняют патологическими рефлексамии, передающимися с нервных сплетений сердца и аортокаротидных зон к диэнцефальным центрам, откуда исходят восходящие и нисходящие влияния на мозговые сосуды [2]. Наряду с этим установлено, что причиной цереброваскулярных расстройств является

ся атеросклеротический стеноз экстракраниальных артерий. Благодаря современным диагностическим возможностям значительно расширились и углубились представления о тесной взаимосвязи между кардиальной и церебральной патологиями. Церебральная гемодинамика во многом зависит от центральной, для которой ключевую роль играет функциональное состояние сердца. В связи с этим на фоне инфаркта миокарда при развитии сердечной недостаточности, нарушениях ритма сердца могут развиваться острые или хронические нарушения мозгового кровообращения. В свою очередь, церебральный атеросклероз может рассматриваться как экстракардиальный фактор, способствующий более тяжелому течению ИБС [10]. Другой возможный механизм развития осложнений у пациентов с МФА отражает теория, предложенная О. П. Шевченко [5]. Авторы считают, что С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-18 способны оказывать системный эффект и индуцировать активность воспаления в сосудистых областях, расположенных на удалении от нестабильной бляшки, что в конечном результате и приводит к повышенному риску развития атеротромботических осложнений не только в коронарном русле, но и в каротидном и других артериальных бассейнах.

В настоящее время активность субклинического воспаления оценивается как ключевая патофизиологическая реакция, индуцирующая развитие и прогрессирование основных заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая острый коронарный синдром [7, 19, 21].

Представляются актуальными анализ различий активности субклинического воспаления у пациентов с ИМпST в зависимости от наличия и степени выраженности МФА, уточнение роли сосудистого воспаления в прогрессировании атеросклероза и развитии новых сосудистых событий. В связи с этим изучена клиническая и прогностическая значимость различных маркеров воспаления у пациентов после перенесенного ИМпST. С этой целью на 10–14-е сутки развития инфаркта миокарда определяли концентрацию некоторых цитокинов (интерлейкина (ИЛ) -1 α , -6, -8, -10, -12, ФНО- α) и С-реактивного белка иммуноферментным методом. Сроки для оценки активности субклинического воспаления выбраны с учетом известных данных о том, что именно к этому времени системное воспаление, обусловленное некрозом миокарда, выходит на некое «плато», которое и обуславливает отдаленные эффекты активации системного воспаления. Выяснено, что из всех анализируемых факторов воспаления только концентрации ФНО- α , ИЛ-12 и СРБ оказались достоверно выше у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий по сравнению с показателями пациентов с поражением только одной венечной артерии. Выявлена положительная корреляция между уровнями маркеров воспаления – ИЛ-12 и ИЛ-6 и тяжестью атероскле-

ротического поражения магистральных некоронарных артерий. По данным регрессионного анализа с пошаговым отбором наибольшей диагностической (предиктивной) ценностью в отношении выявления гемодинамически значимого поражения коронарных артерий явились возраст ≥ 53 лет и концентрация ИЛ-12 $\geq 87,1$ пг/мл, а гемодинамически значимого стеноза магистральных некоронарных артерий – возраст ≥ 65 лет и концентрация ИЛ-12 $\geq 108,8$ пг/мл. В качестве независимых переменных для стратификации риска любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ идентифицированы II и более класс острой сердечной недостаточности по Killip и значение концентрации ИЛ-12 > 90 пг/мл. Таким образом, из всех анализируемых показателей воспаления в настоящем исследовании наибольшей диагностической ценностью в определении группы пациентов высокого риска наличия тяжелого коронарного и мультифокального атеросклероза и последующих осложнений обладает ИЛ-12 [6, 8]. Доказано, что пациенты с мультифокальным атеросклерозом характеризуются более высоким уровнем процессов субклинического воспаления и в постинфарктном периоде. Активность неспецифического воспаления, оцененная в госпитальном периоде заболевания, определяла вероятность неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда. При этом выделена наиболее чувствительная и специфичная комбинация трех факторов: наличие мультифокального атеросклероза (стенозы от 30 % и более), высоких значений ИЛ-12 и ФНО-альфа. Использование регрессионной модели для оценки риска развития неблагоприятной комбинации конечной точки продемонстрировало площадь под ROC-кривой для этой модели – 0,89, значение χ^2 составило 35,7. Данные значения превосходят характеристики существующих в настоящее время традиционных шкал риска. На основании результатов регрессионного анализа была сформирована собственная модель прогноза риска неблагоприятного течения инфаркта миокарда. Так, совместный учет нескольких факторов риска – наличия мультифокального атеросклероза (стенозов более 30 % по данным цветного дуплексного сканирования экстракраниальных артерий или артерий нижних конечностей), высокого уровня интерлейкина-12 и ФНО- α , позволяет со значительно более высокой вероятностью в сравнении с предыдущими способами идентифицировать пациентов с неблагоприятными исходами ИМ. Для удобства в практическом применении врачом существует балльная оценка факторов риска, вошедших в шкалу KemScore-3. Наличие у пациента стенозов ЭКА или АНК ≥ 30 % оценивается одним баллом, концентрации ФНО- $\alpha \geq 14,9$ пг/мл – одним баллом, ИЛ-12 от 90,0 до 129,9 пг/мл – двумя, $a \geq 130,0$ пг/мл – тремя баллами [14]. При этом выявление у пациента только одного балла определяет в 5,7 % развитие неблагоприятного исхода в течение года после инфаркта

миокарда, трех баллов – в 27,5 %, а пяти и более баллов – у 100 % пациентов.

Таким образом, выявление МФА у нестабильных больных не только предопределяет наличие у них множества факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но и сам является независимым предвестником развития острых атеротромботических событий. В связи с этим необходимо, чтобы в рутинную практику любого врача, наблюдающего пациента после перенесенного ИМ, входило активное выявление и мониторинг поражения других сосудистых бассейнов для принятия своевременного решения об использовании эффективных методов лечения и профилактики новых ишемических событий. Представленный подход, по-видимому, является универсальным для пациентов с системными проявлениями атеросклероза, независимо от бассейна, в котором дебютировала ишемическая симптоматика.

В последние годы активно развивается направление клинической фармакологии, посвященное разработке и клинической апробации новых лекарственных средств, направленных на коррекцию воспалительной реакции при острых и хронических формах атеросклероза [21]. Использование данных препаратов – реальный шанс управлять атеросклеротическим процессом и, соответственно, снижать вероятность развития острых сосудистых событий. В настоящее время в реальной клинической практике целесообразно придерживаться стратегии эффективного использования статинов, имеющих в своем арсеналеплейотропные эффекты, способные подавлять активность системного воспаления и наряду с традиционным – липиднормализующим эффектом препаратов – снижать риск развития острых сосудистых катастроф.

В целом феномен мультифокального атеросклероза расценивается нами как самостоятельный кластерный фактор сердечно-сосудистого риска, комплексная оценка которого позволит оптимизировать ведение пациентов с ОКС. Обоснованным представляется взгляд на ОКС не как на изолированный эпизод атеротромбоза, а как на эволюционное патогенетическое развитие единого атеросклеротического процесса, затрагивающего все артериальные бассейны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авалиани В. М. Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом. Архангельск: Изд-во СГМУ, 2007. 224 с.
2. Боголепов Н. К. Церебральные кризы и инсульт. М.: Медицина, 1971. 392 с.
3. Бокерия Л. А., Бухарин В. А., Работников В. С. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий. М.: Изд-во НЦССХ, 2006. 175 с.
4. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / О. Л. Барбараш [и др.] // Атеросклероз. 2012. Т 7, № 2. С. 11–17.

5. Ишемическая болезнь сердца / О. П. Шевченко [и др.]. М.: Реафарм, 2005. 416 с.
6. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда / О. Л. Барбараш [и др.] // Медицинская иммунология. 2011. Т. 13, № 2–3. С. 219–226.
7. Маркеры неблагоприятного прогноза при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST / С. А. Бернс [и др.]; ред. Л. С. Барбараш, О. Л. Барбараш. Кемерово: Кузбассвуиздат, 2012. 347 с.
8. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения / О. Л. Барбараш [и др.] // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26, № 4. Вып. 1. С. 41–46.
9. Прогрессирование некоронарного атеросклероза через год после инфаркта миокарда / О. Л. Барбараш [и др.] // Кардиология на перекрестке наук: сб. тез. докл. II Международного конгресса. Тюмень, 2011. С. 171–172.
10. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клиничко-лучевая диагностика, современные аспекты лечения / Р. Ф. Акберов [и др.]. Казань: Идеал-Пресс, 2008. 214 с.
11. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST / О. Л. Барбараш [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. № 5. С. 31–36.
12. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. Л. Барбараш [и др.] // Кардиология. 2011. Т. 51, № 8. С. 66–71.
13. Сигаев А. А., Швальб П. Г. Инфаркт миокарда как провоцирующий фактор тромботических осложнений в ангиохирургии // Кардиология. 1994. № 3. С. 37–38.
14. Способ прогнозирования риска неблагоприятного годового исхода у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: пат. 2436501 Рос. Федерация. № 20101101195/14 (014303); заявл. 17.03.2010; опубл. 20.12.2011.
15. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда / О. Л. Барбараш [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2012. Т. 93, № 1. С. 11–16.
16. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease / M. Graner [et al.] // Am. J. Cardiol. 2006. Vol. 97. P. 624–629.
17. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease / A. Kablak-Ziembicka [et al.] // Heart. 2004. Vol. 90. P. 1286–1290.
18. Atherosclerosis research from past to present – on the track of two pathologist with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow / C. Mayerl [et al.] // Virchows Arch. 2006. Vol. 449, № 1. P. 96–103.
19. Baseline systemic inflammatory status and no-reflow phenomenon after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction / G. Niccoli [et al.] // Internat. J. Cardiol. 2007. Vol. 117. P. 306–331.
20. Bittl, J. A., Hirsch A. T. Concomitant peripheral arterial disease and coronary artery disease // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 3136–3144.
21. Blockade of interleukin-12 function by protein vaccination attenuates atherosclerosis / A. D. Hauer [et al.] // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 1054–1062.