

Показатели воспаления, липиды, модифицированные липопротеины низкой плотности как предикторы рестенозов после чрескожных коронарных вмешательств у больных стабильной стенокардией

Л. В. Кремнева, С. Г. Бердинских, М. В. Семухин, О. В. Абатурова

Резюме

Цель исследования — оценка показателей воспаления, модифицированной формы ЛПНП — ХС-содержащих циркулирующих иммунных комплексов (ХС ЦИК), клинико-ангиографических характеристик как возможных предикторов развития рестенозов после ЧКВ у больных хронической ИБС.

Материал и методы. В исследование включено 40 больных стабильной стенокардией, перенесших успешные чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Все пациенты получали аспирин, комбинированная терапия тиенопиридинами с аспирином назначена 30 (75%) больным, преобладающее число лиц получали бета-блокаторы (60%) и ИАПФ (62,5%). Длительность наблюдения больных составила $1,3 \pm 1,1$ лет. При благоприятном течении ИБС через 6–8 месяцев, а при необходимости — в более ранние сроки проводили повторное обследование пациентов. Коронарографию повторяли при возобновлении или учащении приступов стенокардии, нарастании ФК стенокардии, выявлении ишемии миокарда при нагрузочных тестах. «Конечной точкой» наблюдения был рестеноз в зоне вмешательства. До проведения ЧКВ определяли содержание в крови интерлейкина — 1бета (IL-1 β) иммуноферментным методом, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержащих холестерин ЦИК (ХС ЦИК), количество лейкоцитов, индекс сдвига лейкоцитов крови, фракции липидов.

Результаты. Закончили проспективное наблюдение или достигли «конечной точки» исследования 33 пациента. Повторные КАГ проведены 23 (69,7%) больным. Рестеноз по данным КАГ диагностирован у 9 (27,3%) больных. Развитие рестенозов артерий после ЧКВ у больных ИБС ассоциировалось с множественной коронарной ангиопластикой (большим количеством прооперированных при одном вмешательстве стенозов), локализацией стенозов в огибающей артерии после ветви тупого края, более высокими уровнями ЦИК и ХС ЦИК. Независимыми предикторами развития рестенозов после ЧКВ являлись ЦИК и ХС ЦИК. При уровнях ЦИК $186 \pm 27,3$ ед. (диапазон отклонения между квартилями 162–214) и ХС ЦИК $0,22 \pm 0,08$ нмоль/мл (диапазон отклонения между квартилями 0,15 $\pm$ 0,28) и более вероятность развития рестенозов после ЧКВ существенно повышается.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, рестеноз, воспаление, липиды, модифицированные ЛПНП.

Кремнева Людмила Викторовна — д. м. н., старший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии филиала ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН,

Абатурова Ольга Викторовна — д.м.н., профессор кафедры ФПК и ППС Тюменской медицинской академии,

Бердинских Светлана Германовна — врач филиала ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН,

Семухин Михаил Витальевич — врач филиала ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) широко применяются для лечения больных ИБС, т. к. позволяют уменьшить проявления ишемии миокарда, повысить качество жизни пациентов и улучшить в ряде случаев отдаленный прогноз. Одно из осложнений коронарной ангиопластики — повторный стеноз (рестеноз) артерии в зоне вмешательства, частота которого колеблется от 20 до 40% [1, 2], а при осложненных формах коронарных поражений, сахарном диабете достигает 60% [3, 4].

Согласно современным представлениям, рестеноз после ЧКВ развивается в результате гиперпластических реакций интимы, которые заключаются в аккумуляции гладкомышечных клеток (ГМК) и компонентов внеклеточного матрикса в зоне вмешательства [5, 6]. Рестеноз является ответной реакцией стенки артерии на повреждение при ангиопластике и в существенной мере зависит от активности реакций воспаления. Показано, что увеличенные уровни маркеров и медиаторов воспаления — С-реактивного белка, интерлейкина (IL)-1 β , IL-6, хемоаттрактантов, молекул адгезии, матричных металлопротеиназ у больных, подвергнутых ЧКВ, ассоциируются с повышенным риском развития рестенозов и последующих кардиоваскулярных событий [7, 8, 9, 10, 11].

В предшествующие годы были проведены также многочисленные клинические исследования по изучению роли липидных нарушений крови в развитии рестенозов после коронарной ангиопластики. Основанием для этих исследований явились результаты экспериментальных работ, в которых показано, что повышенные уровни холестерина (ХС) и липопротеина (а) (Lp(a)) стимулируют пролиферацию ГМК сосудов [12, 13]. Согласно результатам наиболее крупных из этих клинических исследований [14, 15, 16, 17], нарушения в липидном спектре крови — содержании отдельных фракций липидов, апо-белков, Lp(a) не ассоциируются с развитием рестенозов после ЧКВ. В доступной литературе мы встретили лишь единичные работы по оценке влияния модифицированных липопротеинов низкой плотности (мЛПНП) на развитие рестенозов после коронарной ангиопластики у больных ИБС, хотя в экспериментах показано, что мЛПНП способны индуцировать как миграцию из меди и пролиферацию васкулярных ГМК [18], так и их апоптоз [19]. Механизмы формирования рестенозов после ЧКВ к настоящему времени остаются недостаточно ясными. В этой связи дальнейшее изучение показателей воспаления и мЛПНП как возможных предикторов рестенозов артерий после ЧКВ — актуальная задача современной кардиологии.

Цель исследования — оценка показателей воспаления, одной из форм мЛПНП — ХС-содержащих циркулирующих иммунных комплексов (ХС ЦИК), клинико-ангиографических характеристик как возможных предикторов развития рестенозов после ЧКВ у больных стабильной стенокардией.

Материалы и методы

Показания и противопоказания к проведению ЧКВ определяли, используя рекомендации Американской ассоциации сердца [20].

В исследование не включали также пациентов в возрасте старше 65 лет, больных с обострениями ИБС, наличием острых или обострением хронических воспалительных заболеваний, тяжелыми заболеваниями печени, легких, почек, сахарным диабетом, III–IV функциональными классами сердечной недостаточности (ФК СН) по NYHA. В исследование включено 40 больных стабильной стенокардией. Среди них мужчин было 36, женщин — 4, их средний возраст составил $50,1 \pm 6,9$ лет, длительность ИБС — $3,3 \pm 5,7$ лет. Пациенты имели II–III ФК стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов. Инфаркт миокарда (ИМ) ранее перенесли 29 (72,5%) больных. Средняя величина фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по данным ЭХОКГ составила $54,4 \pm 7,4\%$. Признаки СН I ФК по NYHA выявлены у 8 (20%) лиц. Артериальная гипертония (АГ) имела у 27 (67,5%) лиц, длительность АГ составила $6,7 \pm 6,3$ лет. У 23 (57,5%) больных зарегистрировано двух- и трехсосудистое поражение коронарного русла по данным коронарографии (КАГ), преобладал С-тип поражения артерий.

Ко времени включения в исследование все пациенты получали аспирин; сочетанная терапия дезагрегантами проводилась в 75% случаев: тиклопидин в сочетании с аспирином был назначен 17 (42,5%), клопидогрел в сочетании с аспирином — 13 (32,5%) больным. Преобладающее число пациентов получали бета-блокаторы (60%), ИАПФ (62,5%); антагонисты кальция были назначены 10 (25%) и статины — 6 (15%) больным.

ЧКВ выполняли по общепринятой методике. Ангиографический контроль проводили на установке «Phillips Polidiagnost – C» (Phillips, Голландия), применяли рентгенконтрастные средства — урографин (Shering, Германия), гипак и омнипак (Nycomed, Швеция). С целью уменьшения риска осложнений перед проведением ЧКВ назначали сочетанную терапию дезагрегантами, при этом сочетание тиклопидина («тиклид», Sanofi-Avenis) в суточной дозе 500 мг с аспирином назначали как минимум за 3 дня до вмешательства, при использовании клопидогрела («плавикс», Sanofi-Avenis) с аспирином первый назначали однократно в нагрузочной дозе 300 мг как минимум за 12–24 часа до вмешательства и в дозе 75 мг в сутки в последующем. Длительность терапии тиенопиридинами после ЧКВ составляла не менее месяца. Непосредственно перед ЧКВ внутриаартериально болюсом вводили нефракционированный гепарин. ЧКВ со стентированием выполнены у 23 (57,5%) больных, у остальных проведены только ЧКВ. Имплантированы матричные типы стентов.

Множественная ангиопластика коронарных сосудов (по поводу двух стенозов одновременно) выполнена у 3 (7,5%) лиц. ЧКВ считали успешными, если остаточный стеноз просвета оперированной артерии составлял менее 30% при ЧКВ и менее 10% при стентировании, вмешательство не сопровождалось развитием ИМ или рецидива ИМ, смерти, необходимости в экстренном шунтировании. Непосредственный результат ЧКВ во всех случаях был успешным.

«Конечной точкой» данного исследования являлся рестеноз артерии в зоне ЧКВ. Для выявления возможного рестеноза повторное обследование больных проводили при благоприятном течении заболевания не ранее 5,5 месяцев после ЧКВ, а в случае возобновления или учащения приступов стенокардии, нарастания ФК стенокардии, выявления ишемии миокарда при нагрузочных тестах — в более ранние сроки. Повторное обследование включало нагрузочные пробы — велоэргометрическую пробу, по показаниям — дополнительно тест чреспищеводной электрокардиостимуляции или суточное мониторирование ЭКГ, при необходимости осуществляли госпитализацию больных, проводили повторно КАГ. Рестеноз диагностировали в том случае, если при повторной КАГ в оперируемом сегменте артерии выявлялся стеноз более 50% ее диаметра [20]. Повторные КАГ проведены 23 из 33 закончивших (как минимум 5,5 месяцев) наблюдение или достигших «конечной точки» исследования пациентов, частота повторных КАГ составила 69,7%. Рестеноз по данным КАГ зарегистрирован у 9 (27,3%) больных. У остальных пациентов, которым не проводили повторные КАГ, имелось неосложненное течение ИБС и отрицательные результаты нагрузочных тестов. На основании результатов повторного обследования были сформированы 2 группы пациентов: с рестенозами артерий после ЧКВ ($n = 9$) и без таковых ($n = 24$).

Для исследования показателей воспаления, липидов крови и ХС ЦИК пробы крови забирали в утренние часы натощак, непосредственно перед ЧКВ. Определение содержания в крови ХС, ХС ЛПВП, ТГ проводили с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Human» (Германия) на аппарате Humalyser (Германия). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Friedwald. Рассчитывали коэффициенты: ХС/ХС ЛПВП, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП и коэффициент атерогенности (КА) по следующей формуле:

$$КА = (ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$$

Определение в крови уровня одной из модифицированных форм ЛПНП — ХС ЦИК проводили по методу E. Szondy et al. (1983) [22],

для осаждения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) использовали 5% раствор полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 (ПЭГ-6000).

Активность воспаления оценивали по содержанию в крови IL-1, ЦИК, количеству лейкоцитов в периферическом кровотоке, индексу сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), уровню СОЭ. Определение содержания ЦИК проводили методом их преципитации в 6% растворе ПЭГ-6000 [23]. ИСЛК рассчитывали по соотношению гранулоцитов к агранулоцитам в лейкоформуле анализа крови. Методические аспекты указанных исследований представлены нами ранее [24]. Определение IL-1 в сыворотке крови проводили твердофазным иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов (Diaclon, Франция).

Методы статистического анализа

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с использованием программ SPSS, STATGRAFICS-5. Результаты представлены как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, а SD — стандартное отклонение. Для оценки достоверности различий между группами использовали t -критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, метод сравнения процентов. Для выявления прогностически значимых показателей использовали метод логистического регрессионного анализа. Достоверными считали различия показателей при уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты исследования

Закончили проспективное наблюдение (как минимум 5,5 месяцев) или достигли «конечной точки» исследования (рестеноз в зоне ЧКВ) 33 больных. Выбыло из исследования (отказались от повторного обследования и наблюдения) 7 человек. Длительность наблюдения больных составила $1,3 \pm 1,1$ лет. Рестенозы артерий в зоне ЧКВ зарегистрированы у 9 (27,3%) лиц. Показатели воспаления, липидного спектра крови, ХС ЦИК, клинко-ангиографические и операционные параметры в группах больных с рестенозами артерий после ЧКВ и без таковых представлены в табл. 1 и 2.

Согласно результатам, представленным в таблицах, различия между анализируемыми группами больных по данным однофакторного анализа выявлены по следующим показателям: количеству прооперированных при одном вмешательстве стенозов, уровню в крови ЦИК и ХС ЦИК. При этом развитие рестенозов артерий ассоциировалось с множественной коронарной ангиопластикой, более высокими значениями ЦИК и ХС ЦИК.

Таблица 1. Клинико-ангиографические, операционные характеристики и терапия больных хронической ИБС, перенесших ЧКВ

Показатели	Группы пациентов		Р
	рестеноз (+), n = 9	рестеноз (-), n = 24	
Возраст (лет)	50,60 ± 8,20	50,30 ± 6,85	0,83
ФК стенокардии:			
II	6 (66,7%)	14 (58,3%)	0,94
III	3 (33,3%)	10 (41,7%)	
Длительность ИБС (лет)	3,40 ± 3,10	1,70 ± 2,00	0,28
СН по NYHA	2 (22,2%)	3 (16,7%)	0,76
ИМ в анамнезе	6 (66,7%)	19 (79,2%)	0,46
Количество больных с АГ	8 (88,9%)	14 (58,3%)	0,66
Поражение, коронарного русла:			
однососудистое	5 (55,6%)	8 (33,3%)	0,25
многососудистое	4 (44,4%)	16 (66,7%)	
Характеристики ЧКВ:			
ЧКВ	4 (44,4%)	10 (41,7%)	0,89
ЧКВ со стентированием	5 (55,6%)	14 (58,3%)	
Давление раздувания баллона (Атм)	10,10 ± 2,71	13,00 ± 4,99	0,17
время тракций (сек)	35,00 ± 6,61	32,70 ± 7,07	0,13
диаметр стента (мм)	3,50 ± 0,001	3,40 ± 0,41	0,60
длина стентированного участка артерии (мм)	14,60 ± 3,84	19,60 ± 16,70	0,82
количество оперированных стенозов	у 7 лиц – 1 (77,8%) у 2 лиц – 2 (22,2%)	у 24 лиц – 1 (100%) –	0,019
Лечение:			
бета-блокаторы	4 (44,4%)	15 (62,5%)	0,36
ИАПФ	6 (66,7%)	15 (62,5%)	0,53
клопидогрел	1 (11,1%)	10 (41,7%)	0,14
тиклопидин	5 (55,6%)	10 (41,7%)	0,55
антагонисты кальция	–	7 (29,2%)	0,089
статины	1 (5%)	5 (20,8%)	0,61

Таблица 2. Показатели активности воспаления, липидного спектра крови и ХС ЦИК у больных хронической ИБС, перенесших ЧКВ

Показатели	Группы пациентов		Р
	рестеноз (+), n = 20	рестеноз (-), n = 24	
Показатели воспаления:			
IL – 1β (пг/мл)	34,00 ± 22,47	28,70 ± 16,87	0,34
ЦИК (ед.)	186,00 ± 27,30	145,00 ± 83,90	0,028
Количество лейкоцитов в крови (в 1 мкл × 10 ³)	6,90 ± 0,96	6,80 ± 1,15	0,26
ИСЛК (ед.)	2,00 ± 0,43	1,97 ± 0,79	0,55
СОЭ (мм/час)	7,80 ± 7,41	11,6 ± 9,00	0,83
Показатели липидов, мг/дл:			
ХС	220,00 ± 32,00	214,00 ± 44,60	0,82
ХС ЛПВП	36,00 ± 10,20	39,20 ± 13,70	0,69
ТГ	140,00 ± 80,40	120,00 ± 77,10	0,49
ХС ЛПНП	152,00 ± 37,40	152,00 ± 44,40	1,00
ХС/ХС ЛПВП, ед.	6,50 ± 1,72	5,90 ± 1,52	1,32
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, ед.	4,70 ± 1,71	4,10 ± 1,30	0,37
КА, ед.	5,50 ± 1,72	4,90 ± 1,52	0,32
ХС ЦИК (нмоль/мл)	0,216 ± 0,075	0,139 ± 0,088	0,018

Было проанализировано также исходное состояние отдельных коронарных артерий в группах больных с рестенозами артерий после ЧКВ и без таковых. Учитывали такие характеристики, как частоту локализации стенозов в отдельных артериях, наличие моно-, либо полисегментарных поражений, выраженность и тип стенозов, характер коллатерального кровотока. Выявлено, что достоверные отличия между группами больных с рестенозами артерий после ЧКВ и без таковых имелись по такому показателю, как локализация стенозов в огибающей ветви (ОВ) до и после ветви тупого края (ВТК): в группе больных с рестенозами в ОВ до ВТК не зарегистрировано стенозов, после ВТК стенозы имелись у 3 (33,3%) пациентов, а в группе без рестенозов у 4 (28,6%) лиц стенозы локализовались до ВТК, в ОВ после ВТК стенозов не выявлено ($P = 0,014$).

Для выявления предикторов рестенозов после ЧКВ проведен логистический регрессионный анализ, в который включены переменные, с уровнем P (по результатам однофакторного анализа) менее 0,05: количество прооперированных стенозов, локализация стенозов в ОВ, уровни ЦИК и ХС ЦИК. При этом уровни ЦИК и ХС ЦИК равные или более 186 ед. и 0,216 нмоль/дл соответственно кодировались как 1, а менее 186 ед. и 0,216 нмоль/дл — как 0. Установлено, что предиктивным значением в отношении рестенозов артерий после ЧКВ у больных стабильной стенокардией обладают 2 показателя — ЦИК (χ^2 8,815, $P = 0,003$) и ХС ЦИК (χ^2 4,626, $P = 0,0315$).

При уровнях ЦИК $186 \pm 27,3$ ед (диапазон отклонения между квартилями 162–214) и ХС ЦИК $0,22 \pm 0,08$ нмоль/дл (диапазон отклонения между квартилями 0,15–0,28) частота рестенозов составила 27,3%, а уровни ЦИК $113 \pm 68,7$ ед (диапазон отклонения между квартилями 58,3–136,3) и ХС ЦИК $0,14 \pm 0,09$ нмоль/дл (диапазон отклонения между квартилями 0,09–0,18) ассоциировались с отсутствием рестенозов артерий после ЧКВ.

Уровни фракций липидов, IL-1 β , СОЭ, количество лейкоцитов в крови не ассоциировались с формированием рестенозов артерий после ЧКВ.

Обсуждение результатов

Общепризнано, что рестеноз после ЧКВ со стентированием является результатом аккумуляции ГМК и внеклеточного матрикса в зоне вмешательства. С целью выявления предикторов рестеноза после коронарной ангиопластики проводилось изучение различных факторов, которые, согласно результатам ранее проведенных экспериментальных работ,

оказывают влияние на пролиферацию и апоптоз сосудистых ГМК, состояние внеклеточного матрикса сосудистой стенки: интерлейкинов — IL-1 β , IL-6, факторов роста, фибриногена, инсулина, уровней липидных фракций крови, Lp(a), матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов и других [5, 10, 24, 25, 26].

В нашем исследовании проанализирована роль показателей воспаления (IL-1 β , ЦИК, ИСЛК, количество лейкоцитов в крови), фракций липидов крови и ХС ЦИК в развитии рестенозов артерий после ЧКВ. Результаты нашей работы свидетельствуют об отсутствии ассоциации между нарушениями в липидном спектре крови у больных хронической ИБС и рестенозами артерий после ЧКВ и согласуются с данными крупномасштабных исследований, в которых также не выявлено существенной роли липидных нарушений в формировании рестенозов после коронарной ангиопластики [14, 15, 16, 17]. Однако нами обнаружено, что предиктором рестенозов после ЧКВ у больных хронической ИБС может служить повышенный уровень ХС ЦИК. ХС ЦИК — одна из форм мЛПНП. У больных ИБС под влиянием ряда факторов (ведущие — оксидативный стресс, перекисное окисление липидов) происходит модификация как белковой, так и липидной части ЛПНП. К мЛПНП вырабатываются антитела, в результате образуются комплексы, содержащие ЛПНП и синтезированные к ним антитела — ХС ЦИК. В литературе мы встретили лишь единичные и противоречивые сообщения о роли мЛПНП (преимущественно окисленных — оЛПНП) в развитии рестенозов после ЧКВ. Согласно данным S. L. Goldfried, L. I. Deckelbaum, 1995 [27], при баллонном повреждении сосуда образуются окисленные липиды, что способствует пролиферации ГМК и аккумуляции внеклеточного матрикса в рестенозической ткани. В исследовании В. Eber et al., 1994 [28] уровень антител к оЛПНП практически не различался среди пациентов с рестенозами дилатированных артерий и без таковых. А в работе G. Theilmeier et al., 2002 [29] выявлена даже обратная зависимость: повышенный уровень оЛПНП ассоциировался с меньшим содержанием ГМК и коллагена в зоне неинтимы и менее выраженным констриктивным ремоделированием артерий.

ХС ЦИК — один из компонентов ЦИК. ЦИК представляют собой комплексы, содержащие антигены и синтезированные к ним антитела. У больных хронической ИБС антигенами могут быть мЛПНП, видоизмененные структуры сосудистой стенки, компоненты мембран бактерий и вирусов. Наличие инфекционных агентов у больных стабильной стенокардией

(*Clamidia pneumoniae*, цитомегаловирус и др.) выявлено не только в периферическом кровотоке, но и в составе атеросклеротических бляшек коронарных артерий [7, 30]. Согласно данным E. Linnamaki et al., 1993 [31], наличие в крови специфических к *Clamidia pneumoniae* ЦИК обнаружено у 41% больных ИБС, а наличие *Clamidia pneumoniae* в рестенотической ткани регистрировалось достоверно чаще, чем в тканях артерий без рестенозов [32]. Мы не определяли титр антител к инфекционным возбудителям, поэтому на основании более высокого уровня ЦИК в группе пациентов с рестенозами артерий после ЧКВ можно лишь предполагать возможное участие микроорганизмов, либо видоизмененных детерминант сосудистой стенки в патогенезе указанного события.

В ранее проведенных исследованиях показана важная роль IL-1 β в гиперпластических

реакциях интимы после ЧКВ [33] и обратный эффект антагониста рецептора к IL-1 β [34]. В нашей работе не выявлено ассоциации между уровнем в крови IL-1 β и рестенозами артерий после ЧКВ. В настоящем исследовании не обнаружено также ассоциации между другими анализируемыми показателями воспаления и рестенозами артерий после коронарной ангиопластики.

Таким образом, для выявления пациентов с высоким риском рестенозов среди больных хронической ИБС могут быть использованы показатели, характеризующие содержание в крови ЦИК и ХС ЦИК. При уровнях ЦИК $186 \pm 27,3$ ед. (диапазон отклонения между квартилями 162–214) и ХС ЦИК $0,22 \pm 0,08$ нмоль/мл (диапазон отклонения между квартилями 0,15–0,28) и более вероятность развития рестенозов после ЧКВ существенно повышается.

Литература

- Соколова С.О. Влияние клинических и ангиографических факторов на отдаленные результаты стентирования коронарных артерий. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2005:26.
- Kuchalakanti P., Waksman R. Therapeutic potential of oral antiproliferative agents in the prevention of coronary restenosis. *Drugs* 2004;64(21):2379–2388.
- Бузиашвили Ю.И., Алякин Б.Г., Желихажева М.В. и соавт. Анализ результатов эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях у больных ИБС с низкой фракцией выброса левого желудочка. Тез. докл. 7 Всероссийского Съезда Сердечно-сосудистых хирургов. М., 2001: 150.
- Пурецкий М.В., Абутов С.А., Саакян Ю.М. Сравнение результатов стентирования и баллонной ангиопластики коронарных артерий в зависимости от типа стеноза. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2003;2:25–31.
- Schwartz R.S., Huber K.C., Murphy J.G. et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1991;19:267–274.
- Donners M.M., Daemen M.J., Cleutjens K.B., Heerneman S. Inflammation and restenosis: implications for therapy. *Ann Med* 2003;35:523–531.
- Libby P., Tanaka H. The molecular bases of restenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;40:97–106.
- Kamijikkoku S., Murohara T., Tayama S. et al. Acute myocardial infarction and increased marker of vascular inflammation and a risk of early restenosis? *Am Heart J* 1998;136:231–236.
- Hojoto Y., Ikeda U., Katsuki T. et al. Interleukin-6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Heart* 2000;84:83–87.
- Sierevogel M.J., Pasterkamp G., Velema E. et al. Oral matrix metalloproteinase inhibition and arterial remodeling after balloon dilatation: An intravascular ultrasound study in the pig. *Circulation* 2001;103:302–307.
- Dibra A., Mehilli J., Braun S. et al. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med* 2003;114(9):715–722.
- Minnick C.R., Stemerman M.B., Insull W. Role of endothelium and hypercholesterolemia in intimal thickening and lipid accumulation. *Am J Pathol* 1979;95:135–158.
- Grainger D.J., Kirschenlohr H.L., Metcalfe J.C. et al. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein (a). *Science* 1993;260:1655–1658.
- Austin G.E., Hollman J., Lynn M.J., Meier B. Serum lipoprotein levels fail to predict postangioplasty recurrent coronary artery stenosis. *Cleve Clin J Med* 1989;56:509–514.
- Arora R.R., Konrad K., Badhwar K., Hollman J. Restenosis after transluminal coronary angioplasty: a risk factor analysis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;19:17–22.
- Violaris A.G., Melkert R., Serruys P.W. Influence of serum cholesterol and cholesterol subfraction on restenosis after successful coronary angioplasty. A quantitative angiographic analysis of 3336 lesions. *Circulation* 1994;90:2267–2279.
- Jorgensen B., Simonsen S., Endresen K. et al. Luminal loss and restenosis after coronary angioplasty; the role of lipoproteins and lipids. *Eur Heart J* 1999;20:1407–1414.
- Ross R. Platelet — derived growth factor. *Lancet* 1989;1:1179–1182.
- Siow R.C.M., Richards J.P., Pedley K.C. et al. Vitamin C protects human vascular smooth muscle cells against apoptosis induced by moderately oxidized LDL containing high levels of lipid hydroperoxides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2387–2394.
- ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines). Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 2001;103:3018–3041.
- Szondy E., Horvath M., Mezey L. et al. Free and complexed antilipoprotein antibodies in vascular diseases. *Atherosclerosis* 1983;49:69–72.
- Фрейдлин И.С. Усовершенствование технологии некоторых тестов первого уровня оценки иммунного статуса. *Лаб дело* 1987;11:34–38.
- Кремнева Л.В., Абатулова О.В., Шалаев С.В. Нару-

- шения функциональной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов при гиперлипидемии у больных ишемической болезнью сердца и возможность их коррекции фенофибратом. Кардиология 1999; 5: 42-44.
24. Miwa K., Asano M., Horai R. et al. Caspase 1 — independent II-1 beta release and inflammation induced by the apoptosis inducer Fas ligand. *Nat Med* 1998;4:1287-1992.
25. Hojo Y., Ikeda U., Katsuki T. et al. Interleukin-6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Heart* 2000;84:83-87.
26. Segev A., Kassam S., Buller C.E. et al. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. *Eur Heart J* 2004;25:1029-1035.
27. Golfried S.L., Deckelbaum L.I. Natural antioxidant and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1995;129:203-210.
28. Eber B., Schumacher M., Tatzber F. et al. Auto-antibodies to oxidized low density lipoproteins in restenosis following coronary angioplasty. *Cardiology* 1994;84:310-315.
29. Theilmeier G., Quarck R., Verhamme P. et al. Hypercholesterolemia impairs vascular remodelling after porcine coronary angioplasty. *Cardiovasc Research* 2002;55:385-395.
30. Hendrix M., Daemen M., Bruggeman C. Cytomegalovirus nucleic acid distribution within the human vascular tree. *Am J Pathol* 1991;138:563-567.
31. Linnanmaki E., Leinonen M., Mattilla K. et al. Chlamidia pneumoniae -specific circulating immune complexes in patients with chronic heart disease. *Circulation* 1993; 87:1130-1134.
32. Campbell L., O'Brien E., Cappuccio A. et al. Detection of chlamydia pneumoniae TWAR in human coronary atherectomy tissues. *J Infect Dis* 1995;172:585-588.
33. Chamberlan J., Gunn J., Francis S. et al. Temporal and spatial distribution of interleukin-1 in balloon injured porcine coronary arteries. *Cardiovasc Res* 1999;44:156-165.
34. Kastrati A., Koch W., Berger P.B. et al. Protection against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:2:suppl 1:326A.