

ны также особенности поражения коронарного русла — более частое поражение ствола ЛКА у мужчин. Результаты проведенного анализа являются основанием для дифференцированного подхода при выборе лечебной тактики у данной категории пациентов.

## Литература

1. World Health Organization. Statistical Information System 2004. <http://www.who.int/whosis>
2. АНА Heart and Stroke Statistical Update. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml>
3. Bello N., Molsa L. Epidemiology of Coronary Heart Disease in Women. *Progr Cardiovasc Dis* 2004; 46: 4: 287-295.
4. Lerner D. J., Kannel W. B. Patterns of cor. heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham pop. *Am Heart J* 1986; 111: 383-390.
5. С. А. Болдуева, Н. С. Третьякова, Д. Г. Матвеев. Ишемическая болезнь сердца у женщин: только ли возрастные различия с мужчинами? Проблемы женского здоровья, №1, том 1, 2006; с.64-77.
6. С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач, И. В. Косицына, Н. А. Джамани. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний и их лечения у женщин. *Кардиология*, №1, 2005, с.98-104.
7. Гурченко А. Г., Округин С. А., Зяблов Ю. И., Гарганеева А. А. «Женское лицо» нестабильной стенокардии. *Рос. кардиологический журнал* №4 (66), 2007; с. 69-70
8. Wood D. Policy Conference on CVD in Women, 2006.
9. Nyboe J., Jensen J., Apleyard M., et al. Smoking and risk of first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 122: 438-47.
10. Оганов Р. Г., Деев А. Д., Жуковский Г. С., Шестов Д. Б., Шальнова С. А. Влияние курения на смертность от хронических инфекционных заболеваний по результатам проспективного исследования. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 1998; 3.
11. Erbel R., Ge J., Kearney P. et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris 65th Science Session of AHA, Atlanta, November 1994.
12. Bory M., Panagides D., Yvorra S., Colin R., Fourcade L., Bonnet J.L. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of vasospasm in angiographically normal or mild narrowed coronary arteries. *E. Heart J*. 1995;16: Abstr. Suppl (8): 205p.
13. Иванова О. В., Соболева Г. Н., Карпов Ю. А. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы — 1). *Тер. Арх.* 1997; 6: 75-78.
14. Перушков И. В., Самко А. Н., Павлов Н. А., Левицкий И. В., Саютина Е. В., Соболева Г. Н., Карпов Ю. А. Состояние эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой функций неизменных и малоизмененных коронарных артерий у больных с болевым синдромом в грудной клетке. *Кардиология* 2001; 1: 13-20.
15. B. Delia Johnson, Leslee J. Shaw, Carl J. Pepine, Steven E. Reis, Sheryl F. Kelsey, George Sopko et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *E. Heart J* (2006) 27, 1408-1415.
16. ESC Guidelines. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. <http://www.eurheartj.org>
17. O'Donoghue M., Boden W.E., Braunwald E. et al. Early Invasive vs Conservative Treatment Strategies in Women and Men With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Meta-analysis. *JAMA*. July 2, 2008; 300(1): 71-80.

## Предикторы рестенозов после чрескожных коронарных вмешательств у больных ИБС

Л. В. Кремнева<sup>1</sup>, С. Г. Бердинских<sup>2</sup>, М. В. Семухин<sup>2</sup>, О. В. Абатурова<sup>1</sup>, Е. Н. Валуева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тюменская государственная медицинская академия, <sup>2</sup> Филиал ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, г. Тюмень

### Резюме

**Цель:** оценка клинико-ангиографических характеристик, показателей воспаления, модифицированной формы ЛПНП — содержащих холестерин иммунных комплексов (ХС ЦИК) и проводимой фармакотерапии как возможных предикторов рестенозов артерий после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных ИБС.

**Материал и методы:** в исследование включено 84 больных ИБС (40 пациентов со стабильной стенокардией и 44 — с обострениями ИБС), перенесших успешные ЧКВ. Все пациенты получали аспирин, комбинированную терапию тиенопиридинами и аспирином — 75% больных, преобладающее число лиц получили бета-блокаторы и ИАПФ. Длительность наблюдения больных составила 1,3±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 пробах, развитии ИМ. «Конечной точкой» наблюдения был рестеноз артерии в зоне вмешательства. До проведения ЧКВ определяли содержание в крови интерлейкина-1бета (IL-1β) иммуноферментным методом, 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 71 пациент. Повторные КАГ проведены 45 больным. Рестеноз по данным КАГ диагностирован у 20 (28,2%) больных. Развитие рестенозов артерий после ЧКВ у больных ИБС ассоциировалось с меньшим давлением раздувания баллона, большей продолжительностью тракций, более частой локализацией стенозов в огибающей артерии после ветви тупого края, большей толщиной межжелудочковой перегородки, более высоким уровнем ЦИК, меньшей частотой применения клопидогрела в фармакотерапии больных. Независимым предиктором развития рестенозов явилось неприменение клопидогрела в фармакотерапии больных ИБС, перенесших ЧКВ.

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

Широкое применение в практике инвазивных методов лечения ИБС — одно из достижений современной кардиологии. Доказано, что чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) способны уменьшать ишемию миокарда и снижать риск развития инфарктов миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смертности. Одной из проблем инвазивной кардиологии остается достаточно высокая частота повторных стенозов (рестенозов) коронарных артерий, что снижает первичный эффект ЧКВ и приводит к необходимости повторных вмешательств. В этой связи изучение факторов риска, механизмов образования рестенозов и возможности предупреждения последних — актуальная задача современной интервенционной кардиологии.

Факторы, предрасполагающие к развитию рестенозов после коронарной ангиопластики, достаточно многочисленны. Условно их подразделяют на внешние — величина компрессионного давления раздутого баллона, тип, длина, количество имплантированных стентов и др. и внутренние — клинические (сахарный диабет, проведение вмешательства в период обострения ИБС, предшествующий рестеноз и др.), ангиографические (окклюзия сосуда, проксимальный стеноз передней межжелудочковой артерии, распространенный стеноз и др.), операционные (остаточный стеноз, отсутствие разрыва интимы и др.) и биологические (активность воспаления, степень агрегации тромбоцитов, уровень инсулина, эндотелина, модифицированных форм ЛПНП и др.) факторы риска [1, 2, 3, 4]. Тем не менее, предсказать развитие рестеноза после ЧКВ у конкретного больного бывает достаточно сложно.

Л. В. Крэмьева — д. м. н., вед. научный сотрудник института терапии Тюменского отдела Южно-Уральского научного центра РАМН

С. Г. Бердинский — врач-кардиолог филиала ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН;

М. В. Семухин — к. м. н., врач — кардиолог филиала ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН;

О. В. Абатурова — д. м. н., профессор кафедры ФПК и ППС Тюменской гос. медицинской академии;

Е. Н. Валуева — аспирант Тюменской гос. мед. академии;

С. В. Шалаев — профессор, д. м. н., зав. кафедрой ФПК и ППС Тюменской гос. медицинской академии.

**Целью** настоящей работы была оценка клинико-ангиографических характеристик, показателей воспаления, модифицированной формы ЛПНП — содержащих холестерин циркулирующих иммунных комплексов (ХС ЦИК) и проводимой фармакотерапии как возможных предикторов развития рестенозов артерий после ЧКВ у больных ИБС.

## Материал и методы

Исследование выполнялось на базе отделения неотложной кардиологии филиала ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН в 1999–2003 гг. В исследование включено 84 больных — 40 пациентов со стабильной стенокардией и 44 — с обострениями ИБС. Показания и противопоказания к проведению ЧКВ определяли, используя рекомендации Американской ассоциации сердца [5]. В исследование не включали пациентов в возрасте старше 65 лет, остром периоде ИМ, при наличии острых или обострении хронических воспалительных заболеваний, при системных заболеваниях соединительной ткани, тяжелых заболеваниях печени, легких, почек, сахарном диабете, III–IV функциональном классе сердечной недостаточности (ФК СН) по NYHA.

Среди 40 больных со стабильной стенокардией 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. ИМ ранее перенесли 29 (72,5%) больных. Признаки СН I ФК по NYHA выявлены у 8 (20%) лиц, средняя величина фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по данным ЭХОКГ составила  $54,4 \pm 7,4\%$ . 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 коронарных артерий.

Среди 44 пациентов с обострениями ИБС (мужчин — 41, женщин — 3) больных с ИМ было 25, нестабильной стенокардией — 19. Q-

тип ИМ зарегистрирован у 16, ИМ без зубца Q — у 5, повторный — у 4 лиц. Передний ИМ имел место у 10, нижний — у 4 больных. Больные с обострениями ИБС включались в исследование после стабилизации состояния. Длительность ИБС у больных этой группы составила  $2,4 \pm 3,5$  лет, продолжительность периода нестабильности —  $13,8 \pm 18,8$  дней. ИМ ранее перенесли 12 (27,3%) лиц. Ко времени включения в исследование признаки СН по NYHA (преимущественно I ФК) имелись у 14 (31,8%) лиц, величина ФВЛЖ составила  $50,3 \pm 7,2\%$ . Сопутствующая АГ зарегистрирована у 24 (54,5%) больных, ее длительность составила  $5,4 \pm 6,9$  лет. Двух — и трехсосудистое поражение коронарного русла по данным КАГ диагностировано у 26 (59,1%) пациентов, преобладал С-тип коронарных поражений.

Ко времени включения в исследование все пациенты со стабильной стенокардией и обострениями ИБС получали аспирин; сочетанная терапия дезагрегантами проводилась в 75% случаев: частота сочетанной терапии тиклопидином с аспирином составила 42,5% и 47,7%; клопидогрелом с аспирином — 32,5% и 27,3% у больных со стабильной стенокардией и обострениями ИБС соответственно. Преобладающее число пациентов получали бета-блокаторы (60% и 72,7%), ИАПФ (62,5% и 59,1%), антагонисты кальция были назначены 25% и 31,8%, статины — 15% и 4,5% больных со стабильной стенокардией и обострениями ИБС соответственно.

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 в среднем у 60% больных, у остальных проведены только ЧКВ. Имплантированы матричные типы стентов. Множественная ангиопластика коронарных сосудов (по поводу двух стенозов одновременно) выполнена у 6 (8,5%) лиц. ЧКВ считали успешными, если остаточный стеноз просвета опе-

рированной 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, при развитии ИМ — в более ранние сроки. Повторное обследование включало нагрузочные пробы — велоэргометрическую пробу, по показаниям — дополнительно тест чрезпищеводной 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 [5]. Повторные КАГ проведены 45 из 71 закончивших (как минимум 5,5 месяцев) наблюдения или достигших «конечной точки» исследования пациентов, частота повторных КАГ составила 63,4%. Рестеноз по данным КАГ зарегистрирован у 20 (28,2%) 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 ( $n=20$ ) и без таковых ( $n=51$ ).

**Методы специального обследования.** Определение в крови уровня одной из модифицированных форм ЛПНП — ХС ЦИК проводили по методу E. Szondy et al. (1983) [6], для осаждения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) использовали 5% раствор полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 (ПЭГ-6000).

Определение содержания ЦИК проводили методом их преципитации в 6% растворе ПЭГ-6000 [7].

Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) рассчитывали по соотношению гранулоцитов к агранулоцитам в лейкоформуле анализа крови.

Определение содержания в крови ХС, ХС ЛПВП, ТГ проводили с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Humap» (Германия) на аппарате Humalyser (Германия). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Friedwald.

Методические аспекты указанных исследований представлены нами ранее [8].

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

Показатели	Группы пациентов		p
	рестеноз (+), n=20	рестеноз (-), n=51	
Возраст (лет)	51,1±7,03	50,9±7,15	0,90
Стабильная стенокардия	9 (45%)	24 (47%)	0,85
обострения ИБС	11 (55%)	27 (53%)	
Длительность ИБС (лет)	3,1±3,52	1,9±2,70	0,59
Длительность нестабильности	13,5±19,2	11,4±15,6	0,96
ИМ в анамнезе	10 (50%)	25 (49%)	0,94
Количество больных с АГ	16 (80%)	32 (62,7%)	0,70
Поражение коронарного русла:			
однососудистое	10 (50%)	21 (41,2%)	0,50
многососудистое	10 (50%)	30 (58,8%)	
ЧКВ	8 (40%)	18 (35,3%)	0,71
ЧКВ со стентированием	12 (60%)	33 (64,7%)	
Давление раздувания баллона, Атм	10,7±3,80	13,2±4,84	0,045
время тракций (сек)	37,8±9,39	33,6±8,07	0,021
диаметр стента (мм)	3,4±0,36	3,3±0,39	0,51
длина стентированного участка артерии (мм)	18,7±5,87	17,8±11,07	0,15
количество опериров. стенозов	у 17 лиц - 1 (85%) у 3 лиц - 2 (15%)	у 48 лиц - 1 (94,1%) у 3 лиц - 2 (5,9%)	0,22
Лечение: бета-блокаторы	14 (70%)	34 (66,7%)	0,87
ИАПФ	14 (70%)	30 (58,8%)	0,29
клопидогрел	2 (10%)	20 (39,2%)	0,022
тиклопидин	11 (55%)	21 (41,2%)	0,33
антагонисты кальция	3 (15%)	16 (31,4%)	0,18
статины	1 (5%)	6 (11,8%)	0,41

Определение интерлейкина-1бета (IL-1β) 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) 71 пациент. Выбыло из исследования 13 человек (7 из группы со стабильной стенокардией и 6 из группы с обострениями ИБС), из них умерло внезапно через 2,5 и 3,5 месяца после ЧКВ двое больных, у одного через 8 дней после ЧКВ раз-

вился рецидив ИМ и при повторной КАГ выявлен тромбоз стента, дальнейшее наблюдение этого пациента не проводилось, 10 лиц отказались от наблюдения и повторного обследования. Длительность наблюдения больных ИБС составила  $1,3 \pm 1,14$  лет. Рестенозы артерий в зоне ЧКВ зарегистрированы у 20 (28,2%) больных. Клинико-ангиографические, операционные параметры, характер проводимой терапии, показатели воспаления и липидов крови в группах больных с рестенозами артерий после ЧКВ и без таковых представлены в табл. 1 и 2. Согласно результатам, представленным в таблицах, достоверные различия между анализируемыми группами больных по данным однофакторного анализа выявлены по следующим показателям: давлению раздувания баллона, суммарному времени тракций, частоте применения клопидогрела

в составе комбинированной терапии и уровню ЦИК. При этом развитие рестенозов артерий ассоциировалось в большем суммарном времени тракций, меньшим давлением раздувания баллона, более высоким уровнем ЦИК и меньшей частотой применения клопидогрела в составе фармакотерапии.

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. При этом выявлено, что достоверные отличия между группами больных с рестенозами артерий после ЧКВ и без таковых имелись по локализации стенозов в ОВ до и после ВТК: в группе с рестенозами у 2-х (10%) больных стенозы локализовались до ВТК, а у 5 (25%) — после ВТК, в группе без рестенозов у 10 (19,6%) лиц стенозы располагались до ВТК, а у 3 (5,9%) — после ВТК,  $P=0,040$ .

При анализе показателей ЭХОКГ (размеры полостей, толщина стенок сердца, размер асинергии миокарда, величина ФВЛЖ) выявлено, что отличия между анализируемыми группами больных имелись по такому показателю

телю, как толщина межжелудочковой перегородки: в группе в рестенозами ее величина составила  $13,5 \pm 1,96$  мм, без рестенозов —  $12,5 \pm 1,88$  мм,  $P=0,030$ .

Для выявления предикторов рестенозов после ЧКВ проведен логистический регрессионный анализ, в который включены переменные с уровнем  $P$  (по результатам однофакторного анализа) менее 0,05: суммарное время тракций, давление раздувания баллона, величина ЦИК, применение клопидогрела в фармакотерапии больных (неприменение клопидогрела кодировалось как 0, применение — как 1), толщина межжелудочковой перегородки, локализация стенозов в ОВ. Установлено, что предсказательной значимостью в отношении развития рестенозов артерий после ЧКВ во всей выборке больных ИБС обладает лишь один показатель: неприменение клопидогрела в составе комбинированной терапии ( $\chi^2$  5,876,  $P=0,0153$ ). При этом неприменение клопидогрела в составе фармакотерапии у больных ИБС увеличивало относительный риск развития рестенозов артерий в последующие 1,3 $\pm$ 1,1 года после ЧКВ в 5,46 раза (95% ДИ — 1,09-27,35).

## Обсуждение результатов

В нашем исследовании получены данные о том, что предиктивным значением в отношении развития рестенозов артерий после ЧКВ обладает такой показатель, как неприменение клопидогрела в составе фармакотерапии у больных ИБС. При этом неприменение клопидогрела увеличивало относительный риск развития рестенозов артерий в 5,46 раза.

В ранее проведенных крупномасштабных исследованиях PCI-CURE (2001) [9] и CREDO (2002) [10] было показано, что сочетанная терапия клопидогрелом и аспирином больных ИБС, направляемых на ЧКВ, существенно уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений — суммарного показателя частоты ИМ, смертей, инсультов, необходимости в экстренных реваскуляризациях миокарда. Результаты этих исследований послужили основанием для того, что комбинацию клопидогрела с аспирином стали считать стандартом лекарственной терапии, которая назначается пациентам перед проведением ЧКВ и после вмешательства.

Данные, аналогичные нашим, получены также в исследовании О. А. Землянской и соавт. (2004) [11]. Авторами показано, что меньшая про-

должительность терапии тиенопиридинами ( $1,9 \pm 0,3$  и  $3,1 \pm 0,4$  месяцев в группах больных с рестенозами артерий и без таковых соответственно) являлась предиктором развития рестенозов после ЧКВ у больных стабильной стенокардией.

Тиенопиридины — тиклопидин и клопидогрел относят к антитромбоцитарным средствам, их механизм действия связан с влиянием на АДФ- индуцированную активацию и агрегацию тромбоцитов. Однако в последние годы появились сообщения о том, что механизм действия клопидогрела не ограничивается только ингибирующим влиянием на функцию тромбоцитов, он гораздо шире. Клопидогрел способен уменьшать экспрессию адгезивных белков, синтез цитокинов и матриксных металлопротеиназ [12, 13], экспрессию лиганда рCD40 — интегрального маркера воспаления и атеротромбоза [14], т.е. воздействовать на клеточные и системные реакции воспаления.

В исследованиях последних лет установлено, что в развитии рестенозов артерий после ЧКВ важную роль играют воспалительные реакции и процессы тромбообразования [1, 2, 15, 16]. Показано, что повышенные уровни интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6), молекул клеточной адгезии, матриксных металлопротеиназ, лиганда рCD40 ассоциируются с формированием рестенозов артерий после коронарной ангиопластики и увеличенным риском последующих сердечно-сосудистых событий [11, 15, 16, 17]. Клопидогрел, как было сказано выше, обладает как антитромбоцитарным действием, так и противовоспалительной активностью. Вероятно, с этими механизмами действия клопидогрела и связана его способность уменьшать частоту рестенозов артерий после коронарной ангиопластики и риск последующих сердечно-сосудистых событий.

С целью поиска предикторов рестеноза после ЧКВ среди показателей воспаления и модифицированных форм ЛПНП нами были ис-

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

Показатели	Группы пациентов		P
	рестеноз (+), n=20	рестеноз (-), n=51	
Показатели воспаления: IL-1 $\beta$ (пг/мл)	37,0 $\pm$ 22,85	28,7 $\pm$ 16,87	0,34
ЦИК (ед)	187 $\pm$ 65,6	145 $\pm$ 83,9	0,028
Коп-во лейкоцитов в крови, в 1 мкл $\times 10^3$	7,0 $\pm$ 0,86	6,8 $\pm$ 1,15	0,26
ИСЛК (ед)	2,0 $\pm$ 0,45	1,97 $\pm$ 0,79	0,55
СОЭ (мм/час)	12,1 $\pm$ 9,87	11,6 $\pm$ 9,00	0,83
Показатели липидов (мг/дл): ХС	226 $\pm$ 34,5	214 $\pm$ 37,9	0,30
ХС ЛПВП	35,4 $\pm$ 10,21	39,4 $\pm$ 14,99	0,45
ТГ	134 $\pm$ 70,6	124 $\pm$ 67,3	0,52
ХС ЛПНП	162 $\pm$ 34,9	150 $\pm$ 36,2	0,29
ХС ЦИК (нмоль/мл)	0,170 $\pm$ 0,073	0,143 $\pm$ 0,093	0,066

следованы такие параметры, как уровень провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ , содержание в крови ЦИК, количество лейкоцитов в периферическом кровотоке, ИСЛК, а также уровень ХС ЦИК. В нашей работе не получено данных о том, что исследованные показатели воспаления могут служить предикторами развития рестенозов артерий после ЧКВ во всей анализируемой выборке пациентов, хотя в проведенных ранее патоморфологических и клинических наблюдениях показана важная роль IL-1 $\beta$ , лейкоцитов, повышенного титра антител к инфекционным возбудителям — Chlamidia pneumoniae и цитомегаловирусу в формировании рестенозов после коронарной ангиопластики [18, 19, 20].

И хотя ни один из исследованных показателей воспаления не мог служить предиктором рестенозов артерий после ЧКВ, нами обнаружено, что в группе больных с рестенозами уровень ЦИК был достоверно выше по сравнению с группой больных без рестенозов. ЦИК, как известно, представляют собой комплексы, содержащие антигены и синтезированные к ним антитела; антитела образуются к структурам, которые являются чужеродными для организма. У больных ИБС такими детерминантами могут быть модифицированные ЛПНП, видоизмененные структуры сосудистой стенки, компоненты мембран различных бактерий и вирусов (повышенный уровень последних выявлен как в периферическом кровотоке, так и в составе атеросклеротических бляшек [21]), а у больных, перенесших ИМ — видоизмененные структуры кардиомиоцитов.

Одним из компонентов ЦИК являются ХС ЦИК. ХС ЦИК — форма модифицированных ЛПНП. ХС ЦИК представляют собой комплексы, содержащие в виде антигенов видоизмененные ЛПНП и синтезированные к ним антитела. Считают, что при баллонном повреждении сосуда могут образовываться модифицированные (окисленные) липиды и это способствует как пролиферации гладкомышечных клеток, так и образованию экстрацеллюлярного матрикса [22] — основных составных элементов рестенозической ткани. В нашем исследовании не обнаружено отличий в уровне ХС ЦИК у больных с рестенозами артерий после ЧКВ и без таковых, так же, как в работе В. Eber et al. (1994) [3], в которой показано, что уровень антител к окисленным ЛПНП был примерно одинаков как среди пациентов с рестенозами артерий, так и при их отсутствии.

Таким образом, основным результатом проведенного исследования следует считать тот факт, что неприменение клопидогрела в фармакотерапии больных ИБС является предиктором развития рестенозов артерий после ЧКВ.

## Литература

1. Agema W.R.P., Jukema J.W., Pimstone S.N., Kastelein J.J.P. Genetic aspects of restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2001; 22: 2058-2074.
2. Libby P., Tanaka H. The molecular bases of restenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 97-106.
3. Eber B., Schumacher M., Tatzber F. et al. Autoantibodies to oxidized low density lipoproteins in restenosis following coronary angioplasty. *Cardiology* 1994; 84: 310-315.
4. Theilmeier G., Quarck R., Verhamme P. et al. Hypercholesterolemia impairs vascular remodelling after porcine coronary angioplasty. *Card. Research* 2002; 55: 385-395.
5. 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.
6. Szondi E., Horvath M., Mezey L. et al. Free and complexed antilipoprotein antibodies in vascular diseases. *Atherosclerosis* 1983; 49: 69-72.
7. Фрейдлин И.С. Усов. технология некоторых тестов 1 ур. оценки иммунного статуса. *Лаб дело* 1987; 11: 34-38.
8. Кремнева Л.В., Абатурова О.В., Шалаев С.В. Нарушения функциональной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов при гиперлипидемии у больных ишемической болезнью сердца и возможность их коррекции фенофибратом. *Кардиология* 1999; 5: 42-44.
9. Mehta S., Yusuf S., Peters R. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
10. Steinhubl S., Berger P., Mann J. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
11. Землянская О. А., Панченко Е. П., Самко А. Н. и соавт. Матриксные металлопротеиназы, С-реактивный белок и маркеры тромбинемии у больных со стабильной стенокардией и рестенозами после чрескожных коронарных вмешательств. *Кардиология* 2004; 11: 4-12.
12. Horton D. B., Libby P., Schonbeck L. Ligation of CD40 on vascular smooth muscle cells mediated loss of interstitial collagen via matrix metalloproteinase activity. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 947: 329-336.
13. Freedman J.E. CD40 ligand — assessing risk instead of damage? *N Engl J Med* 2003; 348: 1163-1165.
14. Hermann A., Rauch B.N., Braun M. et al. Platelet CD40 ligand (CD40L): subcellular loc., regulation of expression, and inhibition by clopidogrel. *Platelets* 2001; 12:74-82.
15. Suzuki T., Ishiwata S., Hasegawa K. et al. Raised interleukin-6 concentration as a predictor of postangioplasty restenosis. *Heart* 2000; 83:578.
16. Cippolone F., Mezetti A., Porreca E. et al. Association between enhanced soluble CD40L and prot. state in hypercholesterolemia. Effects of statin therapy. *Circ.* 2002; 106: 399-402.
17. Cippolone F., Ferri C., Desideri G. Preproc. level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflam. response and rest. after cor. angioplasty. *Circ.* 2003; 108(22): 2776-2782.
18. Zhou Y.F., Lean M., Waclawiw M. et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of res. after cor. atherectomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 624-630.
19. 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.
20. Welt F.G.P., Rogers C. Inflam. and restenosis in the Stent Era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1769-1776.
21. Libby P., Egan D., Skarlatos S. Roles of inf. agents in atherosclerosis and restenosis. *Circul.* 1997; 96: 4095-4103.
22. Golfried S.L., Deckelbaum L.I. Natural antioxidant and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1995; 129:203-210.