

Особенности воспалительного процесса при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы (обзор литературы)

Д.А.Белоносов, А.Ю.Лебедева, И.Г.Гордеев

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. И.Г.Гордеев)

Роль воспаления в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний исследуют не одно десятилетие. Однако начало применения эндоваскулярных методов лечения ишемической болезни сердца изменило взгляды на данную проблему. Баротравма коронарных артерий, субинтимальные кровоизлияния, дисфункция эндотелия, клеточные и молекулярные механизмы воспаления — одни из ключевых факторов, влияющих на формирование неоинтимы и возникновение рестенозов в местах вмешательства. В данном обзоре рассмотрены основные аспекты патофизиологии воспалительного ответа при чрескожных коронарных вмешательствах, а также существующие и исследуемые подходы к противовоспалительной терапии у группы пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: воспаление, чрескожное коронарное вмешательство, ангиопластика, стентирование, рестеноз, тромбоз

Features of Inflammation in Endovascular Treatment of Coronary Heart Disease: Pathophysiology and Therapeutic Strategies (Review)

D.A.Belonosov, A.Yu.Lebedeva, I.G.Gordeev

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Hospital Therapy № 1 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. I.G.Gordeev)

The role of inflammation in the development and progression of cardiovascular diseases has been studied for decades. However, the start of use of endovascular methods in the treatment of coronary heart disease changed the approach to the problem. Barotrauma of coronary arteries, subintimal haemorrhage, endothelial dysfunction, cellular and molecular mechanisms of inflammation are among the key factors affecting the neointima formation and occurrence of restenosis at the site of intervention. In this review there are considered the basics of pathophysiology of inflammation after percutaneous coronary interventions (PCI) as well as existing and researched approaches to the anti-inflammatory therapy in the group of patients with coronary heart disease.

Key words: inflammation, percutaneous coronary intervention, angioplasty, stenting, restenosis, thrombosis

Появление и развитие эндоваскулярных методик в кардиологии позволило добиться существенного прогресса в лечении ИБС. С развитием технологий и накоплением опыта возросло число выполняемых процедур, были расширены показания для проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Их начали выполнять при многососудистом

поражении коронарного русла, сниженной сократительной способности левого желудочка. Зачастую эндоваскулярное лечение становится методом выбора в лечении стабильной ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома. Однако с появлением данных методов лечения также возникли осложнения, связанные с явлениями рестеноза и тромбоза в сосудах, подвергшихся вмешательству. Патофизиологические механизмы этих процессов активно исследуют на протяжении последних лет, появляются новые сведения, помогающие понять природу осложнений и сформулировать терапевтические подходы к ним. Наиболее актуальное направление в этой проблеме — изучение роли воспаления как патогенетического фактора и определение точек приложения при лечении данной группы пациентов.

Для корреспонденции:

Белоносов Денис Александрович, аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23

Телефон: (495) 375-0270

E-mail: d.belonosov@gmail.com

Статья поступила 02.08.2013, принята к печати 29.10.2013

Роль воспаления в патофизиологии сосудистого повреждения при ЧКВ

За баллонной дилатацией и установкой стента следует каскад процессов, связанных с повреждением сосудистой стенки [1]. Баротравма, вызываемая раздуванием баллона, приводит к денудации эндотелия и субинтимальному кровоизлиянию. Последующая воспалительная реакция стимулирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, формирование экстрацеллюлярного матрикса и гиперплазию неоинтимы [2]. Данные процессы обеспечиваются цепью взаимосвязанных реакций, включающих выделение провоспалительных цитокинов, активацию тромбоцитов, рекрутирование нейтрофилов, кумуляцию макрофагов, сдвиги в системе коагуляции/фибринолиза и т.д.

Сразу после эндovasкулярного вмешательства тромбоциты, моноциты и нейтрофилы начинают участвовать в формировании воспалительного ответа. Тромбоциты и фибрин закрепляются на обнаженном субэндотелиальном слое сосудистой стенки и регулируют рекрутмент лейкоцитов к месту повреждения. Молекулы клеточной адгезии, в свою очередь, отвечают за прикрепление лейкоцитов и их трансмиграцию через тромбоциты, адгезированные на поверхности сосуда. Тетеринг (привязка) и роллинг (качение) лейкоцитов по поверхности тромбоцитов регулируется связыванием лейкоцитарного рецептора гликопротеинового лиганда Р-селектина 1 (PSGL-1) с тромбоцитарным Р-селектином. Затем происходит взаимодействие интегрина лейкоцитов Mac-1 с гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов Ib-альфа или с фибриногеном, связанным с тромбоцитарными гликопротеинами IIb/IIIa [3]. Роллинг лейкоцитов прекращается, они останавливаются и прочно закрепляются на поверхности тромбоцитов.

Непосредственное участие Mac-1 в адгезии лейкоцитов при механическом повреждении сосудистой стенки было доказано в ряде работ. Показано также, что терапия, направленная на Mac-1, может сделать меньше утолщение сосудистой стенки после экспериментальной ангиопластики у животных [4]. Клинические исследования, проведенные среди подвергшихся ЧКВ пациентов, продемонстрировали, что Mac-1-зависимая адгезия лейкоцитов играет важную роль в сосудистом воспалении и возникновении рестенозов после коронарного стентирования. Было выяснено, что поверхностная экспрессия Mac-1 повышена у нейтрофилов, полученных из коронарного синуса в течение 48 ч после ЧКВ. Экспрессия Mac-1 также была ассоциирована с повышенным риском рестенозов [5]. В других исследованиях показано, что повышенная экспрессия Mac-1 связана с увеличением экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов, полученных из коронарного синуса после ЧКВ [6].

Повреждение сосудистой стенки и вызванное им воспаление при ангиопластике и стентировании протекают схожим образом, однако существуют некоторые особенности. После ангиопластики основной механизм сужения сосуда — это эластическое спадение. При установке стента данное явление практически ликвидируется, однако его неполное раскрытие может служить эквивалентом эластического спадения. Стент предотвращает сужение, вызванное воспалительной реакцией на баротравму сосуда. Исследования показывают, что начальными точками рестеноза стентов служат края интимы,

подвергнутой ангиопластике и не покрытой стентом. Поэтому предпочтительна имплантация меньшего количества стентов с большей длиной для покрытия всей поверхности, подверженной ангиопластике. Существуют данные об индивидуальных реакциях на материал, из которого изготовлен стент, например на никель [7]. Определенные осложнения также могут возникать в связи с реакцией на лекарственное покрытие стента (в данном случае речь идет в основном о тромбозе) [8]. Не исключено и возникновение поломки стента вследствие сердечных сокращений, механического напряжения, сдавливания, сгибания и перекручивания. Наиболее используемый диагностический метод обнаружения данного события — внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Ряд исследований показал, что поломка стента существенно повышает риск рестеноза, тромбоза и неудачной реваскуляризации [9, 10].

В отличие от баллонной ангиопластики стентирование производит более глубокое повреждение сосуда и более длительную воспалительную реакцию. Ангиопластика вызывает лишь ранний рекрутмент нейтрофилов, в то время как стент приводит к последующей длительной кумуляции макрофагов в зоне образования неоинтимы. Помимо повреждения сосуда во время имплантации стента, являющегося чужеродным металлическим объектом, происходит длительное непрерывное воздействие на его стенку путем растяжения и ишемии. Ячейки стента вызывают глубокое повреждение артерии, и воспалительная реакция сильнее выражена в местах наибольшего растяжения сосуда конструкцией стента. Стоит отметить, что воспаление не ограничено лишь артериальной стенкой, но также затрагивает окружающие ткани, включая прилегающий миокард [11].

В последние годы растет число исследований, определяющих роль воспаления в развитии тромбоза стента. Существует несколько разновидностей тромбозов стента: острые (в течение 24 ч после ЧКВ), ранние (от 24 ч до 30 сут), поздние (после 30 сут) и очень поздние (после 1 года). Острые и ранние тромбозы стента обычно связаны с механическими аспектами при имплантации и с неадекватной антитромботической терапией или гиперагрегацией, произошедшей по разным причинам. Поздние и очень поздние тромбозы стента соотносят с замедленной эпителизацией и задержкой процессов репарации в сосудистой стенке. Это особенно важно в отношении стентов с лекарственным покрытием, так как препараты, используемые для предотвращения гладкомышечной пролиферации, также задерживают эндотелизацию стентированного сегмента артерии.

Проведенные исследования свидетельствуют о задержке восстановления сосудов после имплантации стентов с лекарственным покрытием (DES) по сравнению с голыми металлическими стентами (BMS) за счет неполной реэпителизации, замедления процессов репарации, хронической воспалительной инфильтрации, отложения фибрина и активации тромбоцитов. Важно заметить, что в первом случае воспаление вызывает каскад тромбообразования и стимулирует активацию тромбоцитов [12]. Исследования показывают, что задержка репарации сосуда и DES-связанное воспаление наиболее выражены в местах перекрытия при имплантации нескольких стентов. Полученные данные свидетельствуют о высоком риске тромбоза при наличии зон перекрытия стентов [13].

Помимо лекарственного покрытия существуют и другие факторы, повышающие риск тромбоза. Например, стент-индуцированное и полимер-индуцированное воспаление также способствует тромбообразованию, учитывая, что поздние тромбозы стента возникают намного позже введения лекарственного покрытия из полимера [11]. Воспалительный ответ на стент, покрытие или полимер может быть результатом неспецифического врожденного иммунного ответа, опосредованного преимущественно моноцитарными инфильтратами. В других случаях он может быть связан с антиген-специфичным гиперчувствительным иммунным ответом посредством эозинофильной, В-клеточной и Т-клеточной инфильтрации [13]. В нескольких работах выявлена связь полимер-индуцированного воспаления и повышенного риска рестенозов и тромбозов в стенте [14].

Маркеры воспаления при эндоваскулярных вмешательствах

Некоторые исследования показывают, что эндоваскулярные процедуры индуцируют выделение ряда воспалительных маркеров, что связано с ухудшением прогноза. Присутствуют также данные, что неблагоприятные клинические исходы связаны с выраженностью системного воспаления, а значит, подвергающихся ЧКВ пациентов можно стратифицировать при проведении эндоваскулярного вмешательства по риску согласно концентрации маркеров воспаления в крови [15].

В течение последних лет активно изучают возможные пути влияния провоспалительных маркеров на исходы и прогнозы заболевания у группы больных с ИБС.

Клинические исследования демонстрируют, что имплантация стентов стимулирует активацию лейкоцитов и тромбоцитов как локально (в коронарном синусе), так и в системном кровотоке. Кроме того, как уже было упомянуто, возрастает экспрессия молекул адгезии и формирование лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов. При таком повышении уровня клеточной активации даже после успешного чрескожного коронарного вмешательства высок риск рестенозов и сердечно-сосудистых событий [16]. V.Rajagopal и соавт. обнаружили, что количество лейкоцитов — это независимый предиктор смертности в подгруппе пациентов с перипроцедуральным повышением уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы [17]. D.Fukuda и соавт. выявили, что пиковое значение количества моноцитов ассоциировано с объемом неоинтимы в стенте [18]. В другом исследовании в образцах крови, взятых из коронарного синуса через 15 мин после ЧКВ, была обнаружена усиленная экспрессия молекул адгезии на поверхности нейтрофилов и моноцитов, в то время как уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) возрастал в течение 1 ч после процедуры [19].

F.Navarro-López и соавт. показали, что через 6 мес после процедуры у ряда пациентов отмечали повышенную воспалительную активность в виде увеличения числа цитотоксичных Т-лимфоцитов и активированных моноцитов. Плазменные концентрации ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) также значительно возрастали после вмешательства, однако через 6 мес повышенным оставался только ФНО-α [20].

В последующие годы проведен ряд исследований, показавших неблагоприятное прогностическое значение повыше-

ния С-реактивного белка (СРБ) — чувствительного маркера системного воспаления. Его высокие значения были ассоциированы с риском разрыва бляшки и сердечно-сосудистыми событиями. Однако по данным исследований СРБ был больше ассоциирован с летальностью, чем с инфарктом миокарда. Возможные механизмы рестеноза в стенте, связанные с СРБ: его влияние на тромбообразование, клеточную пролиферацию и миграцию, коллагеновые волокна, молекулы адгезии и радикалы кислорода, вовлеченные в формирование неоинтимы. Есть данные о том, что СРБ — предиктор неблагоприятных ранних и отсроченных исходов у пациентов, подвергшихся ангиопластике и стентированию [21]. Не так давно исследования показали связь повышения СРБ с риском клинически значимых рестенозов. Выявлены также механизмы тромбогенности СРБ. Он повышает экспрессию ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), агрегацию и активацию тромбоцитов. Получены данные, что СРБ вовлечен в активацию коагуляционного каскада. Он также уменьшает продукцию оксида азота (NO), недостаток которого доказанно повышает риск тромбообразования [22].

Другие значимые для группы пациентов с ИБС медиаторы воспаления включают в себя моноцитарный колоние-стимулирующий фактор (M-CSF), ФНО-α, моноцитарный хемотаксисный протеин-1 (MCP-1) и др. Известно также, что рестенозы после ЧКВ ассоциированы с повышенными уровнями M-CSF и способностью моноцитов продуцировать интерлейкин-1 бета (ИЛ-1β) [23].

Медиаторы воспаления повышают риск тромботических осложнений. Многие из них (например, ИЛ-1 и ФНО-α) обнаружены в атеросклеротической бляшке и усиливают экспрессию гена тканевого фактора эндотелиальными клетками. Макрофаги в человеческой атероме также экспрессируют тканевой фактор. Повышение содержания провоспалительных цитокинов усиливает экспрессию большого числа белков, включающих в себя регуляторы коагуляционного каскада — тканевой фактор, фактор свертывания крови III и CD142 [24].

Противовоспалительная терапия в профилактике осложнений и возможные пути ее развития

В последние годы выполняется множество исследований в целях поиска новых подходов к профилактике рестенозов после ЧКВ и тромботических осложнений путем уменьшения уровня воспалительного ответа.

Наиболее исследованный класс препаратов в этом направлении — статины. Помимо снижения общего холестерина, они обладают pleiotropic эффектами, включающими противовоспалительный, антитромботический, антиоксидантный, антимиотический, снижение уровня СРБ и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток. Они также ингибируют матриксные металлопротеиназы и циклооксигеназу-2, снижают уровень конечных продуктов усиленного гликозилирования и экспрессию их рецепторов. Помимо этого, статины повышают выработку NO путем увеличения экспрессии и активности эндотелиальной NO-синтазы. Перипроцедуральная терапия статинами уменьшает ишемический некроз кардиомиоцитов после ЧКВ и необходимость повторных реваскуляризации. В опытах на животных моделях показано, что покрытие стентов статинами снижает риск рестеноза [25].

Симвастатин уменьшает экспрессию ФНО- α и ИЛ-1 β в моноцитах у пациентов с гиперхолестеринемией [26]. В другом исследовании было показано, что статины уменьшают уровень Р-селектина у пациентов с ИБС [27].

Опубликованы работы, рассматривающие и другие направления противовоспалительной терапии для профилактики осложнений ЧКВ. Например, было показано, что терапия высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) может снижать риск рестенозов среди пациентов с имплантированными голометаллическими стентами. Напротив, подобное исследование среди больных после проведенной ангиопластики без стентирования не показало никаких преимуществ терапии ГКС. Это можно объяснить тем, что механизм рестеноза при ангиопластике состоит в эластическом спадении, в то время как при стентировании происходит гиперплазия неоинтимы путем клеточных процессов под воздействием сосудистого повреждения и баротравмы. Вероятным механизмом предотвращения рестенозов при использовании ГКС может быть их ингибирующее действие на провоспалительные медиаторы и рецепторы, функцию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток и формирование коллагена [28].

Максимальный эффект достигали при назначении высоких доз препаратов, однако в таком случае возникали лимитирующие нежелательные эффекты. В исследовании CEREА-DES отмечена задержка жидкости, отек лица и транзиторная гипергликемия у 5–15% пациентов, получавших высокие дозы ГКС. Однако в исследовании IMPRESS при назначении пероральных ГКС в течение 45 дней (в первые 10 дней — в высоких дозах) отмечено на удивление мало нежелательных явлений (очень редкие случаи болей в животе, транзиторное нарушение толерантности к глюкозе и артериальная гипертензия).

Все же ГКС имеют множество побочных эффектов, включая развитие сахарного диабета и непрямоe влияние на липидный обмен, приводящее к повышению липопротеидов низкой плотности. В перечисленных исследованиях не было выявлено значимых нарушений углеводного и липидного обмена, но при увеличении доз или продолжительности терапии, возможно, возникнет необходимость увеличения дозы противодиабетических и гиполипидемических препаратов [29].

J.Y.Kong и соавт. исследовали противовоспалительную активность ингибитора трипсина мочи (UTI) в животных моделях после стентирования. Данное вещество может замедлять продуцирование и каскад провоспалительных цитокинов и тем самым уменьшать активность воспаления. UTI используют для лечения множества воспалительных заболеваний. Ранее его исследовали в качестве противовоспалительного агента после коронарного шунтирования. Однако данных о применении UTI после ЧКВ на данный момент недостаточно. Исследование показало, что UTI уменьшает формирование неоинтимы после стентирования, подавляет местный воспалительный ответ путем снижения экспрессии ядерного фактора κ B (NF- κ B), уровня MCP-1 и ИЛ-6 [30].

W.H.Kim и соавт. изучали влияние комбинированной терапии цеlexоксиком и доксициклином на пролиферацию неоинтимы и воспалительный ответ у пациентов после стентирования голометаллическими стентами. Известно, что циклооксигеназа (ЦОГ) — главный фермент, отвечающий за продукцию простагландинов, задействованных в процессах тканевого повреждения и в воспалительном отве-

те. ЦОГ-2 — изофермент, экспрессируемый в макрофагах, гладкомышечных клетках и эндотелии атеросклеротических бляшек человека. Полагают, что данный фермент участвует в пролиферации неоинтимы после имплантации стентов. Матриксная металлопротеиназа — другой важный фермент, вовлеченный в процесс рестенозирования. Ее активация стимулирует гиперплазию неоинтимы после повреждения сосуда путем контролирования деградации внеклеточного матрикса и стимуляции ремоделирования интимы. Некоторые исследования показали, что долгосрочное ингибирование ЦОГ-2 цеlexоксиком способствовало снижению риска рестеноза стентов. Однако тенденция к повышению артериального давления и риска тромбозов является лимитирующим фактором при таком назначении препарата [31]. Длительное применение ингибиторов ЦОГ-2 при сердечно-сосудистых заболеваниях не рекомендовано.

Селективное ингибирование матриксной металлопротеиназы доксициклином позволяло уменьшать гиперплазию неоинтимы в животных моделях, однако исследований в отношении коронарного стентирования ранее не проводили. Исследование показало, что краткосрочная комбинированная терапия, как и монотерапия цеlexоксиком, не снижала риск рестеноза стентов. В данном направлении ожидаются дальнейшие крупные рандомизированные исследования [31].

Проходят также исследования новых препаратов с противовоспалительным эффектом. В одном из них (BLAST) изучали применение липосомального алендроната (LABR-13) среди пациентов, подвергшихся коронарному стентированию. Действие данного соединения состоит в уменьшении накопления моноцитов в зоне сосудистого повреждения и вокруг ячеек стента. В результате исследования было показано, что внутривенное применение препарата позволяет снизить процент рестенозирования в группе пациентов с повышенным уровнем моноцитов [32].

Однако одно из главных направлений в развитии инвазивной кардиологии — внедрение стентов с лекарственным покрытием. Покрытия, одобренные Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), включают в себя препараты из групп сиролимуса и паклитаксела, каждый из которых оказывает плеiotропное действие на сосудистую стенку. Сиролимус изначально использовали как иммунодепрессант. Его роль в профилактике рестеноза обеспечивается как антипролиферативным, так и противовоспалительным действием. Паклитаксел уменьшает экспрессию MCP-1 и ИЛ-6 в коронарных артериях, а также стабилизирует микротрубочки и влияет на взаимодействие цитоскелета с молекулами клеточной адгезии. Кроме того, данный препарат может напрямую подавлять функции лейкоцитов, уменьшая дальнейшее воспаление [33].

Заключение

На данный момент стратегии эндоваскулярного лечения ИБС сфокусированы на местном устранении поражений коронарного русла и на антитромботической терапии. Однако воспалительный ответ играет важную роль в патофизиологических процессах, следующих за эндоваскулярным вмешательством, что подтверждено множеством научных работ. Имеющиеся на сегодняшний день данные о стратегиях про-

тивовоспалительной терапии в целях профилактики осложнений после чрескожных коронарных вмешательств противоречивы. Возможно, благодаря дальнейшим исследованиям в этом направлении в клиническую практику будут внедрены стратегии и препараты, модулирующие воспалительный ответ, что позволит предотвратить осложнения и повысить эффективность лечения группы пациентов с ИБС.

Литература

1. Monraats P.S., Agema R.P., Jukema J.W. Genetic predictive factors in restenosis // *Pathol Biol (Paris)*. 2004 May. V.52 (4). P.186–195.
2. Agema W.R., Jukema J.W., Pimstone S.N., Kastelein J.J. Genetic aspects of restenosis after percutaneous coronary interventions: towards more tailored therapy // *Eur Heart J*. 2001. V.22. P.2058–2074.
3. Simon D.I., Chen Z., Xu H. et al. Platelet glycoprotein Ib-alpha is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) // *J Exp Med*. 2000. V.192. P.193–204.
4. Rogers C., Edelman E.R., Simon D.I. A mAb to the beta2-leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998. V.95 (17). P.10134–10139.
5. Inoue T., Uchida T., Yaguchi I. et al. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis // *Circulation*. 2003. V.107 (13). P.1757–1763.
6. Inoue T., Sohma R., Miyazaki T. et al. Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris // *Am J Cardiol*. 2000. V.86. P.1057–1062.
7. Dangas G.D., Claessen B.E., Caixeta A. et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era // *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 30. V.56 (23). P.1897–1907.
8. Alijađoğlu C., Turan H., Erden I. et al. Relation of Nickel Allergy with in-Stent Restenosis in Patients Treated with Cobalt Chromium Stents // *Ann Dermatol*. 2012 Nov. V.24 (4). P.426–429.
9. Alexopoulos D., Xanthopoulou I. Coronary stent fracture: how frequent it is? Does it matter? // *Hellenic J Cardiol*. 2011. V.52. P.1–5.
10. Canan T., Lee M.S. Drug-eluting stent fracture: incidence, contributing factors, and clinical implications // *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Feb 1. V.75 (2). P.237–245.
11. Toutouzas K., Colombo A., Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions // *Eur Heart J*. 2004. V.25. P.1679–1687.
12. Grewe P.H., Deneke T., Machraoui A. et al. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen // *J Am Coll Cardiol*. 2000. V.35. P.157–163.
13. Byrne R.A., Joner M., Kastrati A. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation // *Minerva Cardioangiol*. 2009. V.57. P.567–584.
14. Lüscher T.F., Steffel J., Eberli F.R. et al. Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis Biological Mechanisms and Clinical Implications // *Circulation*. 2007 Feb 27. V.115 (8). P.1051–1058.
15. Niccoli G., Montone R.A., Ferrante G., Crea F. The Evolving Role of Inflammatory Biomarkers in Risk Assessment After Stent Implantation // *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 23. V.56 (22). P.1783–1793.
16. Inoue T., Croce K., Morooka T. et al. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis // *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Oct. V.4 (10). P.1057–1066.
17. Rajagopal V., Gurm H.S., Bhatt D.L. et al. Relation of an elevated white blood cell count after percutaneous coronary intervention to long-term mortality // *Am J Cardiol*. 2004. V.94. P.190–192.
18. Fukuda D., Shimada K., Tanaka A. et al. Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation // *J Am Coll Cardiol*. 2004. V.43. P.18–23.
19. Aggarwal A., Schneider D.J., Terrien E.F. et al. Increase in interleukin-6 in the first hour after coronary stenting: an early marker of the inflammatory response // *J Thromb Thrombolysis*. 2003. V.15. P.25–31.
20. Navarro-López F., Francino A., Serra A. et al. Late T-lymphocyte and monocyte activation in coronary restenosis. Evidence for a persistent inflammatory/immune mechanism? // *Rev Esp Cardiol*. 2003. V.56. P.465–472.
21. Gomes W.J., Buffolo E. Coronary stenting and inflammation: implications for further surgical and medical treatment // *Ann Thorac Surg*. 2006 May. V.81 (5). P.1918–1925.
22. Saleh N., Tornvall P. Serum C-reactive protein response to percutaneous coronary intervention in patients with unstable or stable angina pectoris is associated with the risk of clinical restenosis // *Atherosclerosis*. 2007. V.195. P.374–378.
23. Tashiro H., Shimokawa H., Sadamatsu K. et al. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Coron Artery Dis*. 2001. V.12. P.107–113.
24. Shebuski R.J., Kilgore K.S. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis // *J Pharmacol Exp Ther*. 2002. V.300. P.729–735.
25. Prasad K. Do statins have a role in reduction/prevention of post-PCI restenosis? // *Cardiovasc Ther*. 2013 Feb. V.31 (1). P.12–26.
26. Rosenson R.S., Tangney C.C., Casey L.C. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin // *Lancet*. 1999. V.353. P.983–984.
27. Marschang P., Friedrich G.J., Ditlbacher H. et al. Reduction of soluble P-selectin by statins is inversely correlated with the progression of coronary artery disease // *Int J Cardiol*. 2006. V.106. P.183–190.
28. Wada K., Yamada N., Sato T. et al. Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures // *Psychosomatics*. 2001. V.42 (6). P.461–466.
29. Sardar P., Chatterjee S., Mukherjee D., Garratt K.N. Steroids for the Prevention of Restenosis in Bare-metal Stents — a Systematic Review and Meta-Analysis // *J Invasive Cardiol*. 2012. V.24 (3). P.98–103.
30. Kong J.Y., Wang T.Q., Jiang G.H. et al. Urinary trypsin inhibitor reduced inflammatory response after stent injury in minipig // *Pathol Res Pract*. 2012 Jun 15. V.208 (6). P.344–349.
31. Kim W.H., Ko Y.G., Kang K.W. et al. Effects of combination therapy with celecoxib and doxycycline on neointimal hyperplasia and inflammatory biomarkers in coronary artery disease patients treated with bare metal stents // *Yonsei Med J*. 2012 Jan. V.53 (1). P.68–75.
32. Banai S., Finkelstein A., Almagor Y. et al. Targeted anti-inflammatory systemic therapy for restenosis: The Biorest Liposomal Alendronate with Stenting sTudy (BLAST) — a double blind, randomized clinical trial // *Am Heart J*. 2013 Feb. V.165 (2). P.234–240.
33. Li J.J., Yan H.B., Xiang X.P. et al. Comparison of changes in early inflammatory markers between sirolimus- and paclitaxel-eluting stent implantation // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009 Apr. V.23 (2). P.137–143.

Информация об авторах:

Лебедева Анастасия Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23
Телефон: (495) 370-0571
E-mail: alebedeva-hospital15@yandex.ru

Гордеев Иван Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23
Телефон: (495) 918-7284
E-mail: Cardio-15@yandex.ru