

**Абдужамалова Наргиз Магомедгусеновна**

**Динамика маркеров воспаления при различных морфологических вариантах атеросклеротической бляшки по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования до и после коронарного стентирования у больных ишемической болезнью сердца с гемодинамически значимым стенозом одной коронарной артерии.**

14.01.05 – Кардиология

14.01.13 – Лучевая диагностика и лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Москва – 2018 год

Работа выполнена в отделах проблем атеросклероза и рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения РФ.

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Наумов Владимир Геннадьевич**

Доктор медицинских наук

**Меркулов Евгений Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Бубнова Марина Геннадьевна**

руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

Доктор медицинских наук, профессор

**Абугов Сергей Александрович**

руководитель отдела рентгенохирургии и аритмологии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

**Ведущая организация:** ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита диссертации состоится «14» февраля 2019г. в 13:00 на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения РФ (Москва, 121552, ул. 3-я Черепковская, д.15а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201 \_\_\_\_ года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Сергиенко Игорь Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

### Актуальность исследования

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) связаны с ответной воспалительной реакцией, вызванной разрывом атеросклеротической бляшки (АСБ), повреждением сосудистой стенки и эндотелия. Этот воспалительный ответ заканчивается привлечением лейкоцитов и тромбоцитов к месту поражения с активацией клеток и продукцией маркеров воспаления. Однако, мало известно о взаимосвязи между воспалительной реакцией после чрескожных коронарных вмешательств и морфологической характеристикой атеросклеротической бляшки, подверженной вмешательству [Serrano CV Jr et al.,2007].

Наряду с рентгеноконтрастной коронарографией в клинической практике стало широко применяться внутрисосудистое ультразвуковое исследование с функцией «виртуальной гистологии» (ВСУЗИ-ВГ) коронарных артерий, что сделало возможным изучение не только просвета артерии, но и состава атеросклеротической бляшки. ВСУЗИ-ВГ один из немногих методов визуализации, который в реальном масштабе времени дает возможность провести тонкий структурный анализ атеросклеротически измененного участка артерии, определить гемодинамическую значимость стеноза, выявить осложненные и структурно нестабильные бляшки. Критериями повышенной уязвимости (осложненности, нестабильности) бляшки, в настоящее время являются расширение некротического ядра, наличие фиброзной капсулы, включения кальциноза, положительное ремоделирование коронарного русла (феномен компенсаторного ремоделирования заключается в прогрессирующем увеличении площади поперечного сечения сосуда пропорционально росту атеросклеротической бляшки), степень стеноза и локализация поражения [Мовсесянц М.Ю. и соавт.,2009]. Согласно классификации Американской Ассоциации Сердца (на основании ВСУЗИ-ВГ) выделяют следующие типы АСБ: патологическое утолщение интимы, фиброатерома, фиброатерома с тонкой капсулой (ФАТК), фиброзные и фиброзно-кальцинированные [Maehara A. et al.,2012].

Исследования, посвященные данной проблеме, в отечественной литературе не встречаются.

**Цель исследования:** оценить воспалительную реакцию у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), после стентирования одной коронарной артерии в зависимости от морфологии атеросклеротической бляшки.

### **Задачи исследования:**

1. Определить частоту выявления различных морфологических вариантов атеросклеротической бляшки у больных ИБС с однососудистым поражением по данным ВСУЗИ-ВГ.

2. Определить связь концентрации в крови показателей липидного профиля с морфологическими типами атеросклеротических бляшек и составом атеромы.
3. Определить концентрации маркеров воспаления (СРБ, интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8), а также матриксной металлопротеиназы (ММП)-2 и тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМР)-2 до, через сутки и 1 месяц после коронарного стентирования у больных ИБС.
4. Сопоставить динамику концентраций биомаркеров с морфологическими вариантами атеросклеротических бляшек у больных ИБС до, через сутки и 1 месяц после проведения коронарного стентирования.

### **Научная новизна**

Установлено, что у больных ИБС с однососудистым поражением, при проведении ВСУЗИ-ВГ у каждого второго выявляется фиброатерома, а у каждого третьего - фиброатерома с тонкой капсулой.

Показано, что концентрация в крови ИЛ-8 у больных ИБС через сутки после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) со стентированием статистически значимо увеличивается и остается повышенной в течение месяца.

Выявлено, что у больных ИБС уровень в крови ММП-2 и ТИМР-2 достоверно повышается только через месяц после ТБКА со стентированием.

Впервые показано, что у больных ИБС активность воспалительного ответа после ангиопластики со стентированием зависит от морфологии атеросклеротической бляшки. Установлено, что через сутки после ЧКВ у больных с фиброатеромами воспалительная реакция на имплантацию стента сопровождается достоверным увеличением концентраций всех изучаемых маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8), тогда как у больных с фиброзными/фиброзно-кальцинированными бляшками и с фиброатеромами с тонкой крышкой через сутки после вмешательства достоверно повышаются только концентрации СРБ и ИЛ-6.

### **Практическая значимость**

Результаты работы показали, что проведение ВСУЗИ с функцией «виртуальной гистологии» дает возможность не только диагностировать структурно нестабильные атеросклеротические бляшки, но и бляшки, характеризующиеся повышенным воспалительным ответом после ЧКВ.

Определение концентрации ИЛ-8 у больных ИБС как через сутки, так и через месяц после ангиопластики со стентированием позволяет оценить степень активности воспалительного ответа.

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела проблем атеросклероза НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации были доложены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 06 февраля 2018г., Протокол №52. Диссертация рекомендована к защите.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 статьи в медицинских научных журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 94 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 163 публикации отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 30 таблиц, 15 рисунков.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ИБС**

Исследование выполнено на базе отдела проблем атеросклероза и лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включено 34 пациента с хронической ИБС, у которых по данным коронарной ангиографии диагностирован гемодинамически значимый стеноз в одной коронарной артерии и которым планировалось выполнение ТБКА со стентированием. Эндоваскулярное лечение пораженной артерии проводилось одномоментно с коронарной ангиографией (КАГ) с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения: Promus Element, Promus Premier, Synergy (Boston Scientific, США) – покрытие Эверолимус и Resolute Integrity (Medtronic, США) – покрытие Зотаролимус.

Перед проведением коронарного стентирования для определения морфологии атеросклеротической бляшки выполнялось ВСУЗИ-ВГ. На основании полученных данных, в зависимости от морфологических особенностей АСБ [Maehara A. et al.,2012], больные были разделены на 3 группы. В **1 группу** включено 18 пациентов (53%) с АСБ по типу фиброатеромы (ФА) с хорошо визуализируемой фиброзной крышкой; **2 группу** составили 10 пациентов (29%) с диагностированными ФАТК, а в **3 группу** были выделены двое (6%) с

фиброзно-кальцинированными АСБ (ФК АСБ) и четверо пациентов (12%) с фиброзным вариантом АСБ.

Включенные в исследование больные получали стандартную медикаментозную терапию согласно европейским рекомендациям по лечению стабильной ишемической болезни сердца [Российский кардиологический журнал № 7 (111), 2014].

Клиническая характеристика больных и проводимая им на момент включения в исследование терапия представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ИБС, с различными вариантами АСБ (p- Fisher; Kruskal-Wallis).

Показатель	Группа 1 (ФА)	Группа 2 (ФАТК)	Группа 3 (фиброзные/ФК АСБ)	P
	(n=18)	(n=10)	(n=6)	
Возраст	61±9	59±9	59±15	p>0,05
Средняя длительность ИБС, годы	3±4	6±6	6±11	p>0,05
ИМТ	29 ±5	31±6	29±6	p>0,05
Курение	8 (44%)	4 (40%)	3 (50%)	p>0,05
Семейный анамнез	9 (50%)	7 (70%)	2 (33%)	p>0,05
АГ	16 (89%)	7 (70%)	5 (83%)	p>0,05
ИМ в анамнезе	9 (50%)	5 (50%)	1 (17%)	p>0,05
ОНМК в анамнезе	-	1 (10%)	-	p>0,05
НРС	10 (56%)	1 (10%)	2 (33%)	p>0,05

**Примечание:** ИМТ-индекс массы тела, АГ- артериальная гипертония, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, НРС-нарушение ритма сердца, Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (% от общего числа). Возраст и давность ИБС представлены в виде в виде M+/-SD.

Группы больных были сопоставимы по основным клиническим характеристикам и статистически достоверно не различались по проводимой терапии.

Таблица 2. Проводимая, на момент включения в исследование терапия (p- Kruskal-Wallis).

Препарат	Группа 1 (ФА)	Группа 2 (ФАТК)	Группа 3 (фиброзные/ФК АСБ)	P
	(n=18)	(n=10)	(n=6)	
Бета-блокаторы	12 (67%)	6 (67%)	6 (100%)	p>0,05
ИАПФ/БРА	14 (77,8%)	7(77,8%)	4 (67%)	p>0,05
Антагонисты кальция	5 (28%)	4(44%)	1 (17%)	p>0,05
Статины	18 (100%)	9 (100%)	6 (100%)	p>0,05
Аспирин	17 (94%)	9 (100%)	6 (100%)	p>0,05
Плавикс	18 (100%)	9 (100%)	6 (100%)	p>0,05
Пролонгированные нитраты	-	-	1 (17%)	p>0,05
Диуретики	7 (39%)	4 (44%)	1 (17%)	p>0,05
Другие препараты по показаниям	6 (33,3%)	1 (11,1%)	3 (50%)	p>0,05

**Примечание:** ИАПБ - ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, БРА-блокаторы рецепторов ангиотензина II. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (% от общего числа).

### **Критерии исключения из исследования:**

1. Нестабильная стенокардия,
2. Больные, перенесшие ИМ в сроки менее, чем за 6 месяцев до начала исследования.
3. Хроническая почечная и/или печеночная недостаточность
4. Острое нарушение мозгового кровообращения;
5. Острые инфекционные и воспалительные заболевания; заболевания, требующие постоянного приема НПВС, глюкокортикоидов.
6. Сахарный диабет
7. Интраоперационные осложнения на оперируемом поле, ранние осложнения в месте пункции
8. Противопоказания к проведению инвазивных обследований или отказ больного от их проведения.
9. Противопоказания к проведению ВСУЗИ:
  - субтотальный стеноз либо окклюзия коронарной артерии
  - малый диаметр сосуда (менее 2 мм).

### **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

За время госпитализации всем больным было проведено стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр пациента, общеклинический и биохимический анализы крови (включая определение липидного спектра), общий анализ мочи, ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочные тесты, УЗДС лучевых артерий и артерий подвздошно-бедренного сегмента (при необходимости), рентгенографию органов грудной клетки.

#### **Лабораторные методы**

В рамках данного исследования пациентам осуществлялся трехкратный забор крови (перед проведением ЧКВ, через 24 часа и через 1 месяц после ЧКВ) для последующего определения концентраций маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8), а также ММП-2 и TIMP-2. Забор крови из локтевой вены осуществлялся в два вида пробирок (без консервантов и с ЭДТА).

Для определения концентраций маркеров воспаления использовали сыворотку, которую получали путем центрифугирования крови в пробирках без консервантов в течение 15 минут со скоростью 1500 об/мин, при температуре 14-15°C. Концентрации ММП-2 и тканевого ингибитора ММП -2 определяли в плазме крови, которую выделяли путем центрифугирования пробирок с ЭДТА в течении 15 мин, при температуре +4°C. Далее сыворотка и плазма крови раскапывались в криоэпендорфы и хранились в морозильной камере при температуре -70°C.

Определение концентраций ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови проводилось твердофазным иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе «IMMULITE 1000» фирмы «Siemens Healthcare Diagnostics» (США) с использованием набора реактивов для ИЛ-6 и ИЛ-8 фирмы «Siemens Diagnostics» (США). Чувствительность для ИЛ-6 и ИЛ-8: 2 пг/мл. Для определения уровня высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови применялся нефелометрический метод с использованием набора реактивов CardioPhase® hsCRP фирмы «Siemens» (США) на анализаторе белков крови «Беринг Нефелометр» модели BN ProSpec фирмы Dade-Behring (Германия). Диапазон измерения: 0.175-500 мг/л. Чувствительность: 0.175 мг/л.

Концентрации ММП-2 и TIMP-2 определяли в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов RD Systems (Total MMP-2 - чувствительность теста 0.033 нг/мл, Human TIMP-2 – чувствительность теста 0.011 нг/мл). Концентрации ММП-2, TIMP-2 выражали в нг/мл. Учет результатов анализа проводился на микропланшетном ридере Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter.

### **Инвазивные инструментальные методы**

**Коронароангиография.** КАГ выполнялась по стандартной методике на аппарате AlluraXper FD-10 (Philips, Нидерланды) радиальным либо бедренным доступом с применением интродьюсера диаметром 6F. Перед началом ангиографии всем больным внутривенно вводился гепарин из расчета 70 ЕД на кг веса пациента, после чего проводилась последовательная катетеризация левой и правой коронарных артерий. Изображение левой коронарной артерии регистрировалось в пяти ортогональных стандартных проекциях, изображение правой коронарной артерии – не менее, чем в двух стандартных проекциях. В качестве контрастного вещества использовались неионные контрастные препараты йоверсол («Оптирей», фирма Туко Healthcare, Канада) и йодпрomid («Ультравист» фирма Bayer Schering Pharma AG, Германия). После завершения чрескожного коронарного вмешательства в месте пункции артерии (бедренной либо лучевой) проводился гемостаз с наложением давящей повязки. На протяжении всей процедуры осуществлялась регистрация ЭКГ в 6 стандартных отведениях.

Степень стенозирования просвета артерии определяли визуально и в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения «Xcelera» (Philips, Нидерланды).

**Внутрисосудистое ультразвуковое исследование.** ВСУЗИ проводилось с применением двух видов систем визуализации: аппарат Volcano S5 (Volcano Therapeutics, США) с использованием ультразвуковых датчиков Eagle Eye Gold (с частотой 20 МГц) либо с



помощью аппарата iLab фирмы Boston Scientific с датчиком Atlantis SR Pro (с частотой 40 МГц). Процедура выполнялась перед операцией эндоваскулярной реваскуляризации. Исследованию подвергался участок артерии на протяжении: не менее чем на 10 мм дистальнее зоны интереса, а также весь проксимальный сегмент и устье коронарной артерии. Данные, получаемые во время обратной тракции уз-датчика передавались на ультразвуковую консоль, где происходила их синхронизация с ЭКГ. Формирование изображений в режиме «виртуальной гистологии» совпадало с началом зубца R на ЭКГ. В течение всего исследования производилась запись изображения на оптический диск.

Количественный анализ полученных изображений проводился в «серой шкале» в соответствии с общепринятыми рекомендациями, после ручной коррекции границ кровь/интима и медиа-адвентиция [Mintz G et al., 2001]. Проксимальная и дистальная границы АСБ определялись по неизменным участкам артерии.

Оценивались следующие количественные показатели: минимальная площадь просвета (LA, мм<sup>2</sup>), общую площадь сосуда (VA, мм<sup>2</sup>), процент стеноза по площади (% PA).

Анализ виртуальной гистологии изображений проводился с помощью специального программного обеспечения- функции спектрального анализа, способного по радиочастотным данным различать четыре компонента АСБ. Цветная маркировка тканей согласно ВСУЗИ с ВГ выглядит следующим образом: фиброзная (зеленый); фиброзно-жировая (светло-зеленый); участки некроза (красный); кальций (белый). Объемы всех четырех компонентов АСБ (мм<sup>3</sup>) и их процентное соотношение от объема бляшки рассчитывались в автоматическом режиме. Измерения производились в месте стеноза с наименьшей площадью просвета. На основании ВСУЗИ с ВГ АСБ в зависимости от морфологических особенностей были выделены следующие фенотипы [Maehara A et al, 2012]: фиброатерома с толстой капсулой, фиброатерома с тонкой капсулой, фиброзные и фиброзно-кальцинированные бляшки.

#### ***Транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика со стентированием.***

Эндоваскулярное лечение пораженной артерии проводилось одномоментно с коронарной ангиографией. ТБКА со стентированием выполнялась трансфеморальным или трансрадиальным доступами по методу Gruentzig. После пункции периферической артерии в нее устанавливался гемостатический интродьюсер. Перед вмешательством болюсно вводился гепарин из расчета 70 ЕД на кг веса пациента, решение о дополнительном введении гепарина, а также о назначении ингибиторов гликопротеиновых рецепторов П2/Ша принималось индивидуально в зависимости от риска возникновения коронарных тромботических осложнений. В устье пораженной артерии устанавливался проводниковый катетер с присоединенной к нему системой для контрастирования, промывания, инвазивной регистрации давления и инфузии лекарственных препаратов. В дистальный сегмент

пораженного сосуда проводился коронарный проводник, по которому к месту поражения подводился баллонный катетер и в центр максимального сужения устанавливался центр баллона. Затем выполнялась преддилатация, после чего баллонный катетер удалялся, и проводилась контрольная КАГ. Размеры баллона подбирались в соответствии с протяженностью стеноза и средним диаметром непораженного сегмента коронарной артерии, примыкающего к месту стенозирования. Середина баллона устанавливалась в место максимального сужения, дилатация проводилась давлением от 6 до 18 атмосфер, продолжительность раздуваний была от 10 до 30 секунд. После удаления баллонного катетера к месту поражения по проводнику подводился стент, смонтированный на баллонном катетере. Для стентирования использовались стенты с лекарственным покрытием второго поколения: Promus Element, Promus Premier, Synergy (Boston Scientific, США) – покрытие Эверолимус и Resolute Integrity (Medtronic, США) – покрытие Зотаролимус. Части пациентам выполняли прямое стентирование без преддилатации. Диаметр стента подбирался по исходной КАГ, данным ВСУЗИ или после баллонной преддилатации в соотношении 1:1 к должному диаметру пораженного сегмента. Позиционирование стента проводилось под контролем КАГ со съемкой минимум в двух ортогональных проекциях. После завершения эндоваскулярного вмешательства и удаления из коронарной артерии коронарного проводника проводилось контрастирование стентированного участка так же со съемкой минимум в двух ортогональных проекциях для его лучшей визуализации. Ангиографически успешным считался результат при наличии остаточного стеноза в месте стентирования менее 10% и отсутствии признаков диссекции и тромбоза сосуда. Для оценки результатов так же использовали анализ коронарного кровотока по классификации TIMI (Trombolysis In Myocardial Infarction Trial) [The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial., N Engl J Med, 1985], по данным которой, кровоток TIMI 3 по сосуду, подвергнутому вмешательству, является показателем успешно выполненной процедуры. После завершения процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда с помощью стентов проводниковый катетер и интродьюсер был удален, выполнен гемостаз с наложением давящей повязки. Все пациенты после вмешательства наблюдались в блоке интенсивной терапии в течение суток, затем в отделении в течение 5-7 дней, где проводился контроль биохимических и общих показателей крови.

### **Статистическая обработка**

Математическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программы Statistica 6,0 (StatSoft, Россия). Показатели с распределением по нормальному закону представлены в виде  $M \pm SD$ , а показатели с распределением, отличающимся от нормального как медиана (25%-75% перцентили). При межгрупповом сравнении данных для определения

статистической значимости различий количественных признаков с распределениями, отличающимися от нормального закона, применялся непараметрический U-критерий Mann-Whitney.

При множественном межгрупповом сравнении (если сравнивались между собой данные 3-х групп) применяли H-критерий Kruskal-Wallis. При сопоставлении количественных показателей, измеренных до и после ангиопластики использовался непараметрический тест Вилкоксона (Wilcoxon). Для сравнения частот качественных признаков применяли непараметрический двухсторонний точный критерий Фишера (Fisher). Корреляционный анализ по Спирмену использовали для сопоставления концентрации липидов и биомаркеров крови с компонентами АСБ. При интерпретации данных нами была принята (условно) следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции:  $r > 0,01 \leq 0,29$  –слабая положительная связь,  $r > 0,30 \leq 0,69$  –умеренная положительная связь,  $r > 0,70 \leq 1,00$  –сильная положительная связь,  $r > -0,01 \leq -0,29$  –слабая отрицательная связь,  $r > -0,30 \leq -0,69$  –умеренная отрицательная связь,  $r > -0,70 \leq -1,00$  –сильная отрицательная связь. Статистически достоверными признавались различия при величине статистической значимости  $p < 0.05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### Результаты коронарной ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования с функцией «виртуальной гистологии»

По результатам ВСУЗИ-ВГ из 34-х обследованных АСБ, 18 (53%) были классифицированы как ФА, 10 (29%) – отнесены к ФАТК, 2 (6%) АСБ расценены как ФК АСБ (ФКА) и 4 (12%) как фиброзные АСБ. Таким образом, у больных с хронической ИБС наиболее часто встречающимся вариантом АСБ являлась фиброатерома с хорошо визуализируемой фиброзной крышкой. Вместе с тем, у 10 (29%) из 34 пациентов были выявлены структурно нестабильные АСБ (ФАТК), ассоциируемые с высоким риском разрыва.

При анализе распределения АСБ в бассейнах основных коронарных артерий выявлено, что в большинстве случаев атеросклеротические бляшки различных морфологических типов были локализованы в бассейне передней нисходящей артерии. Ангиографическая характеристика больных представлена в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительная ангиографическая характеристика больных ИБС, с различными вариантами атеросклеротической бляшки.

Показатель	Группа 1 (ФА)	Группа 2 (ФАТК)	Группа 3 (фиброзные/ФК АСБ)	р*
	(n=18)	(n=10)	(n=6)	
Поражение ПКА	1 (6%)	1 (10%)	1 (17%)	p>0,05
Поражение ПНА	12 (67%)	6 (60%)	5 (83%)	p>0,05
Поражение ОА	4 (22%)	2 (20%)	-	p>0,05
Поражение ИА	1 (6%)	1 (10%)	-	p>0,05
Протяженность стеноза>20 мм	7 (39%)	3 (30%)	1 (17%)	p>0,05

**Примечание:** ПНА- передняя нисходящая артерий, ПКА-правая коронарная артерия, ОА-оггибающая артерия, ИА-интермедиарная артерия. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (% от общего числа). \*- критерий Фишера.

В работе Koga S. и соавт., где для определения фенотипа АСБ вместе с ВСУЗИ-ВГ использовали оптическую когерентную томографию (ОКТ) из 73 пациентов с стабильной стенокардией ФАТК была выявлена в 26% случаев (n=22), ФА в 61% (n=52) и фиброзные АСБ в 14 % случаев (n=12) [Koga S. et al.,2015]. Известно, что ФАТК относится к нестабильным АСБ, склонным к разрыву и чаще встречается у больных с ОКС. Так в работе N.Zarustas с соавт. из 46 обследованных пациентов (20 с ОКС и 26 с стабильной стенокардией) ФАТК идентифицировали в 89% у больных с ОКС, а у больных стабильной стенокардией в 62% [Zarustas N. et al., 2017]. В исследовании Rathore S. и соавт. частота ФАТК у больных с ОКС и стабильной стенокардией была 65% и 24% [Rathore S. et al.,2011], а в работе T. Kubo и соавт., где в качестве метода визуализации применяли ОКТ, 38,5% и 6,3% соответственно [Kubo T. et al., 2010]. При изучении частоты встречаемости ФАТК у больных стабильной ИБС Rdzanek A и соавт. [Rdzanek A. et al., 2008] и Jang I.K. и соавт. [Jang IK et al.,2005], идентифицировали ФАТК в 31% и 30% соответственно. Аналогичные данные получены в работах, выполненных на базе РКНПК: по данным Митрошкина М.Г. у больных ИБС ФАТК выявлена в 24% [Митрошкин М.Г. и соавт., 2013] и в работе Тагиевой Н.Р. в 25% [Тагиева Н. Р., 2015].

Обобщая вышесказанное можно отметить, что почти у каждого второго пациента с ИБС в симптом-связанной артерии выявляется ФА, а у каждого третьего больного обнаруживается ФАТК.

#### Динамика уровней маркеров воспаления у больных ИБС после коронарного стентирования

На втором этапе нашей работы в крови пациентов определяли концентрации СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ММП-2, TIMP-2 исходно перед ЧКВ, а также через сутки и через месяц после ЧКВ.

Первоначально анализ данных проводился в общей выборке (n=34). Было выявлено статистически значимое повышение уровней СРБ на 70% (p=0,0004), ИЛ-6 на 100% (p=0,001), ИЛ-8 на 50% (p=0,003) через сутки после проведенного стентирования (Таблица 4).

Таблица 4. Динамика маркеров воспаления у больных ИБС (n=34) через сутки после чрескожного коронарного вмешательства.

Показатель	Исходно	Через 24 часа после ЧКВ	Δ% (0 - 24 часа)	Р*
СРБ	1,0 [0,51; 2,85]	1,9 [1,2; 4,8]	70	0,0004
ИЛ-6	2 [2; 3]	6 [4;10]	100	0,0012
ИЛ-8	5 [5; 8]	10 [7; 14]	50	0,0033

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы [верхний; нижний квартиль]. \* -парный тест Wilcoxon.

Через месяц после имплантации стента отмечалось достоверное повышение концентрации ИЛ-8 на 61% (p=0,008), тогда как динамики уровней СРБ и ИЛ-6 не наблюдалось (Таблица 5).

Таблица 5. Динамика маркеров воспаления у больных ИБС (n=34) через месяц после чрескожного коронарного вмешательства.

Показатель	Исходно	Через месяц после ЧКВ	Δ% (0 – 1 месяц)	Р*
СРБ	1,0 [0,51; 2,85]	0,9 [0,37; 1,49]	0	p>0,05
ИЛ-6	2 [2; 3]	2 [2; 2]	0	p>0,05
ИЛ-8	5 [5; 8]	11 [7; 13]	61	0,008

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы [верхний; нижний квартиль]. \* -парный тест Wilcoxon.

Таким образом, можно сказать, что все представленные биомаркеры играют роль в воспалительной реакции стенки сосуда после имплантации стента. Однако уровни СРБ и ИЛ-6 в течение месяца возвращаются к исходным, в то время как значение ИЛ-8 остается повышенным.

Полученные результаты согласуются с результатами большинства исследований, где отмечено повышение уровня СРБ и ИЛ-6 после ЧКВ с последующим возвращением к исходному значению [Zurakowski A. et al., 2009; Gaspardone A. et al.,1998; Li JJ. et al., 2008 и др.]. Вместе с тем, данных относительно динамики уровня ИЛ-8 после коронарного стентирования в доступной нам литературе не так много. Так, в работе Caixeta AM и соавт. у пациентов с однососудистым поражением определяли уровни СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и ИЛ-2R до ангиопластики, а также через 6 часов, 48 часов и через 12 недель после ЧКВ. Было выявлено, что успешная имплантация стента сопровождается ростом ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α с пиковым значением через 6 часов после стентирования; СРБ-через 48 часов, а ИЛ-2R через 12

недель. При этом, только повышенные уровни СРБ и ИЛ-8 были ассоциированы с развитием клинически значимого рестеноза [Caixeta AM. et al.,2007].

Динамика маркеров воспаления при различных морфотипах АСБ по данным

ВСУЗИ-ВГ

В зависимости от морфологии АСБ по данным ВСУЗИ-ВГ изначально нами были выделены 4 группы: 1 группа –больные с ФА, 2 группа – с ФАТК, 3 группа- пациенты с ФК АСБ, 4 группа – с фиброзными АСБ. Однако, так как ФК и фиброзные АСБ считаются разновидностями «стабильных» АСБ [Kubo T. et al., 2010], а также учитывая малое количество больных с этими типами АСБ, они были объединены в общую группу- с фиброзными/ФК АСБ (группа 3). Ниже представлены результаты статистического анализа динамики изучаемых биомаркеров для каждой группы в отдельности.

В группе больных с фиброатеромами через 24 часа после ТБКА со стентированием уровень СРБ возрастал на 30 % (p=0,03), ИЛ-6 на 100% (p=0,05), ИЛ-8 на 120% (p=0,02). Данные представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Динамика показателей воспаления в группе больных с фиброатеромами до и через 24 часа после чрескожного коронарного вмешательства (n=18).

Показатель	Исходно	Через 24 часа после ЧКВ	Δ% (0 - 24 часа)	P*
СРБ	1,2 [0,5; 4,2]	1,9 [1,0; 4,8]	30	0,03
ИЛ-6	2 [2; 5]	6 [4;10]	100	0,05
ИЛ-8	5 [5; 5]	11 [8; 15]	120	0,02

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы [верхний; нижний квартиль]. \* -парный тест Wilcoxon

Во 2 группе пациентов с ФАТК через сутки после стентирования прирост уровня СРБ составил 85% (p=0,04), кроме того, отмечена тенденция к повышению уровня ИЛ-6 (p=0,068). Достоверного изменения концентрации ИЛ-8 не выявлено (Таблица 7).

Таблица 7. Динамика показателей воспаления в группе больных с ФАТК до- и через 24 часа после чрескожного коронарного вмешательства (n=10).

Показатель	Исходно	Через 24 часа после ЧКВ	Δ% (0 - 24 часа)	P*
СРБ	0,9 [0,4;2,9]	1,7 [1,5; 2,8]	85	0,04
ИЛ-6	2 [2; 2]	4 [3;4]	100	0,068
ИЛ-8	8 [6,5;9]	11 [8; 13]	45	p>0,05

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы [верхний; нижний квартиль]. \* -парный тест Wilcoxon

В группе больных с фиброзными/ФК АСБ, наблюдалось статистически значимое повышение уровней СРБ на 123% (p=0,046), ИЛ-6 на 250% (p=0,043) через сутки после вмешательства, уровень ИЛ-8 достоверно не изменялся (Таблица 8).

Таблица 8. Динамика показателей воспаления в группе больных с фиброзными/ФК АСБ до- и через 24 часа после чрескожного коронарного вмешательства (n=6).

Показатель	Исходно	Через 24 часа после ЧКВ	$\Delta\%$ (0 - 24 часа)	P*
СРБ	1,3[0,9;1,76]	3,3 [1,6; 5,7]	123	0,046
ИЛ-6	2 [2; 3]	8[7;9]	250	0,043
ИЛ-8	7 [5; 12]	7,5 [5,5; 12,5]	3	p>0,05

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы [верхний; нижний квартиль].

\* -парный тест Wilcoxon

Через месяц после ангиопластики со стентированием в группе с ФА наблюдалась тенденция к увеличению концентрации ИЛ-8 на 50%, тогда как динамики уровней СРБ и ИЛ-6 не отмечалось (Таблица 9).

Таблица 9. Динамика показателей воспаления в группе больных с фиброатеромами до- и через 1 месяц после чрескожного коронарного вмешательства (n=18).

Показатель	Исходно	Через месяц после ЧКВ	$\Delta\%$ (0 -1 месяц)	P*
СРБ	1,2 [0,5; 4,2]	0,9 [0,3; 2,6]	21	p>0,05
ИЛ-6	2 [2; 5]	2 [2;2]	0	p>0,05
ИЛ-8	5 [5; 5]	7,5 [6,5; 12]	50	0,068

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы [верхний; нижний квартиль]. \* -парный тест Wilcoxon.

Аналогичный анализ у пациентов в группах с ФАТК и с фиброзными/ФК АСБ статистически значимых изменений концентраций маркеров воспаления не выявил (Таблица 10 и 11).

Таблица 10. Динамика показателей воспаления в группе больных ФАТК через месяц после чрескожного коронарного вмешательства (n=10).

Показатель	Исходно	Через месяц после ЧКВ	$\Delta\%$ (0 -1 месяц)	P*
СРБ	0,9 [0,4;2,9]	1,1 [0,4; 1,5]	0	p>0,05
ИЛ-6	2 [2; 2]	2 [2;2,5]	0	p>0,05
ИЛ-8	8 [6,5;9]	13 [11; 18]	120	p>0,05

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы [верхний; нижний квартиль]. \* -парный тест Wilcoxon

Таблица 11. Динамика показателей воспаления в группе больных с фиброзными/ ФК АСБ через месяц после чрескожного коронарного вмешательства (n=6).

Показатель	Исходно	Через месяц после ЧКВ	$\Delta\%$ (0 -1 месяц)	P*
СРБ	1,3 [0,9;1,76]	0,7 [0,6; 0,9]	-34	p>0,05
ИЛ-6	2 [2; 3]	2[2;2,5]	0	p>0,05
ИЛ-8	7 [5; 12]	11 [5;12]	33	p>0,05

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы [верхний; нижний квартиль]. \* -парный тест Wilcoxon

Важным условием включения в наше исследование служило наличие гемодинамически значимого стеноза в одной коронарной артерии, что позволило нам ассоциировать динамику изучаемых показателей исключительно с морфотипом АСБ изучаемого стеноза. В связи с чем можно заключить, что наиболее выраженный воспалительный ответ на имплантацию стента наблюдался у больных в группе с фиброатеромами.

Исследования, посвященные изучению воспалительного ответа после коронарного стентирования в зависимости от морфологии атеросклеротической бляшки в литературе не многочисленны.

Одна из таких работ принадлежит С.V.Serrano Jr. с соавт., где было обследовано 62 больных ИБС, которым до и через 15 мин после ТБКА определяли уровень ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , неоптерина и интерферон- $\gamma$ . На основании ВСУЗИ в зависимости от доминирующего компонента в бляшке были выделены следующие варианты АСБ: кальцинированные, фиброзно-кальцинированные, липидные и фибролипидные. При всех типах АСБ наблюдалось повышение уровня перечисленных маркеров, но АСБ с доминирующим липидным либо фибролипидным компонентом способствовали более выраженной воспалительной реакции, чем при АСБ с кальцинированным или фиброкальцинированным компонентом [С.V.Serrano Jr.et al.,2007], что не противоречит нашим результатам.

#### Динамика матриксной металлопротеиназы - 2 и тканевого ингибитора ММП-2 у больных ИБС

Помимо вышеперечисленных маркеров воспаления, в образцах крови больных определялись концентрации ММП-2 и TIMP-2.

Как видно из таблицы 12, в общей выборке больных уровни ММП-2 и TIMP-2 через сутки после коронарного стентирования практически не изменялись, однако через месяц после вмешательства концентрация ММП-2 достоверно повышалась на 18% ( $p=0,008$ ), а TIMP-2 на 19 % ( $p=0,005$ ).

Таблица 12. Динамика ММП-2 и TIMP-2 у больных ИБС (n=34).

Показатель	ММП-2	TIMP-2
Исходно	177 [166; 217]	101 [92; 112]
Через 24 часа после ЧКВ	179 [162; 208]	96 [89; 112]
Через месяц после ЧКВ	203 [188;230]	113 [101;123]
$\Delta\%$ (0-24 часа)	0,5	-0,2
$\Delta\%$ (0-1 месяц)	18 *	19 *

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы [верхний; нижний квартиль].

\* - $p \leq 0,05$ , парный тест Wilcoxon.

Дальнейший анализ динамики биомаркеров в зависимости от морфотипа АСБ показал, что через сутки после коронарного стентирования концентрация ММП-2 и TIMP-2 в группах практически не изменялась, (Таблица 13).



Таблица 13. Динамика ММП-2 и ТИМР- 2 в крови через 24 часа после чрескожного коронарного вмешательства у больных разных групп.

Группа		ММП-2	ТИМП-2
ФА	Исходно	178 [167,1; 240,4]	104 [99,9; 114,2]
	Через 24 часа после ЧКВ	182 [167,5; 218,2]	96 [87,9; 112,5]
	$\Delta\%$ (0-24 часа)	-0,9	-0,2
	P*	p>0,05	
ФАТК	Исходно	171 [147;190]	89 [88; 94]
	Через 24 часа после ЧКВ	182 [158,1;200,2]	96 [90;107]
	$\Delta\%$ (0-24 часа)	7	3
	P*	p>0,05	
фиброзными/ ФК АСБ	Исходно	187[166;212]	101 [99; 124]
	Через 24 часа после ЧКВ	167 [162;222]	95 [92;118]
	$\Delta\%$ (0-24 часа)	-7	-5
	P*	p>0,05	

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы [верхний; нижний квартиль].

\*-непараметрический Н-тест Крускала-Уоллиса.

Однако, через месяц после имплантации стента в группе с ФА концентрация ММП-2 возрастала на 33% (p=0,02), а ТИМР-2 на 19% (p=0,04); в группе с ФАТК наблюдалась лишь тенденция к повышению уровня ММП-2 на 13% и ТИМР-2 на 20% (p=0,06 в обоих случаях), а в группе с фиброзными/ФК АСБ статистически значимой динамики ММП-2 и ТИМР-2 не наблюдалось (Таблица 14).

Таблица 14. Динамика ММП-2 и ТИМР- 2 в крови через месяц после чрескожного коронарного вмешательства у больных разных групп.

Группа		ММП-2	ТИМП-2
ФА	Исходно	178 [167,1; 240,4]	104 [99,9; 114,2]
	Через 1 месяц после ЧКВ	222 [199,5; 246,7]	111 [100,8; 123,1]
	$\Delta\%$ (0- 1 месяц)	33	19
	P*	0,02	0,04
ФАТК	Исходно	171 [147;190]	89 [88; 94]
	Через 1 месяц после ЧКВ	196 [160,7;218,2]	114 [103;122]
	$\Delta\%$ (0- 1 месяц)	13	20
	P*	0,06	0,06
фиброзными/ ФК АСБ	Исходно	187[166;212]	101 [99; 124]
	Через 1 месяц после ЧКВ	197 [163; 221]	115 [106;122]
	$\Delta\%$ (0- 1 месяц)	6	9
	P*	p>0,05	

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы [верхний; нижний квартиль]. \* -парный тест Wilcoxon.

Хорошо известно, что желатиназы (ММП-2 и ММП-9) участвуют в процессах образования неоинтимы и сосудистого ремоделирования, в том числе и после механического повреждения стенки сосуда при имплантации стента [Турна А.А. и соавт., 2009; Newby А.С.,2005]. Вместе с тем повышенная активация ММП, способствует разрушению волокон коллагена, что приводит к истончению покрышки АСБ и снижает ее механическую

устойчивость к разрыву [Bäck M. et al., 2010; Newby A.C.,2005]. По некоторым данным активность ММП в бляшке параллельна увеличению в ней воспалительной клеточной инфильтрации и повышению уровня апоптоза клеток. В доступных нам литературных источниках встречаются противоречивые данные относительно динамики ММП-2 после стентирования. По результатам одних авторов уровень ММП-2 повышается уже через 24 часа после ЧКВ [Hojo Y. et al.,2002, Katsaros KM. et al., 2010] по данным других исследователей уровень ММП-2 достигает пиковых значений через месяц после ангиопластики [L'Allier PL. et al., 2005], что наблюдалось и в нашей работе. Проведенный нами анализ динамики ММП-2 и ее ингибитора в зависимости от морфотипа АСБ по данным ВСУЗИ-ВГ показал, что через месяц после коронарного стентирования достоверные изменения уровня биомаркеров наблюдались только в группе с ФА. Аналогичных исследований в доступных источниках литературы мы не нашли, в связи с чем не смогли сопоставить наши результаты с данными других исследователей.

Таким образом, остается неясным и требует дальнейшего изучения вопрос, что является пусковым фактором для усиленной продукции ММП. Повышение при коронарном атеросклерозе в крови концентрации некоторых биомаркеров могут свидетельствовать либо об активности процессов синтеза и/или секреции в атеросклеротических очагах артерий, либо о повышенном выбросе их в кровь при деструкции эндотелиоцитов и/или фиброзных покрышек бляшек.

#### Взаимосвязь показателей липидного профиля с составом атеромы

В рамках исследования также был проведен анализ липидного профиля больных с разными морфотипами АСБ. Как видно из таблицы 15 достоверных различий между группами по уровню показателей липидного спектра не наблюдалось.

Таблица 15. Показатели липидного профиля больных ИБС, с различными вариантами атеросклеротической бляшки.

Показатель	ФА	ФАТК	фиброзные/ФК АСБ	P*
	1 (n=18)	2 (n=10)	3 (n=6)	
ХС	4,5 [3,9;5,9]	4,7 [4,5; 5,4]	4,25 [3,9; 5,2]	p>0,05
ТГ	1,4 [1,0; 2,3]	1,7 [1,2; 2,4]	1,2 [0,8; 1,6]	p>0,05
ЛПВП	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0; 1,4]	1,1 [1; 1,3]	p>0,05
ЛПНП	2,7 [2,2; 3,2]	3,0 [2,8; 3,1]	2,6 [2,0; 3,03]	p>0,05

**Примечание:** ХС-общий холестерин, ТГ-триглицериды, ЛПВП- липопротеиды высокой плотности, ЛПНП-липопротеиды низкой плотности, нд-недостоверно. Данные представлены в виде медианы [верхний; нижний квартиль]. \*-непараметрический Н-тест Крускала-Уоллиса.

Однако, при корреляционном анализе взаимосвязи между составом атеромы (Таблица 16) по данным ВСУЗИ-ВГ и показателями липидного профиля была установлена положительная связь уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП с процентным содержанием некротического компонента АСБ (Рис.1).

Таблица 16. Показатели ВСУЗИ-ВГ у больных ИБС (n=34).

Основные компоненты АСБ	Ме [LQ; UQ]
Процент некротического компонента	26 [16; 38]
Процент кальция	4 [0,9; 8]
Процент фиброзно-липидного компонента	8 [6; 12]
Процент фиброзного компонента	50 [46; 64]

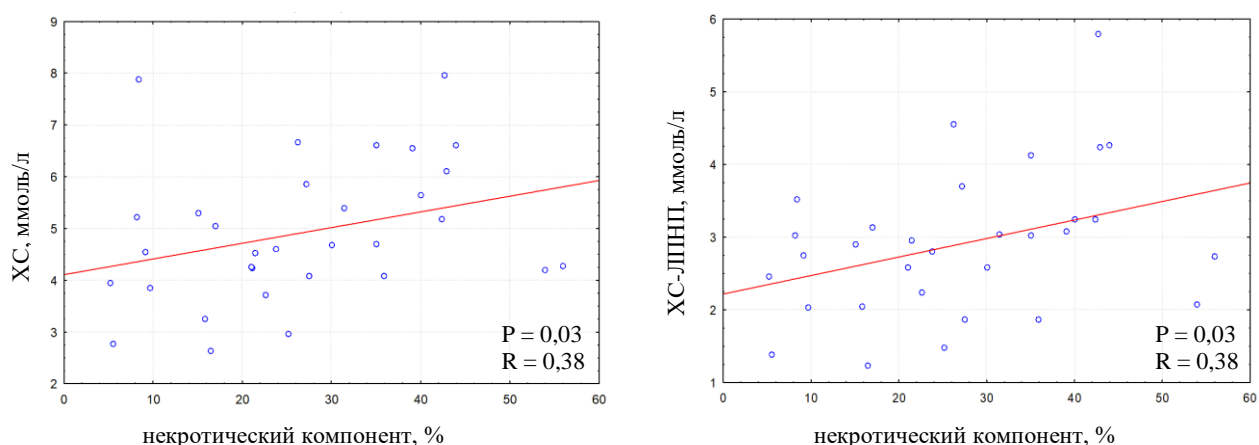


Рисунок 1. Связь уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП с некротическим компонентом атеросклеротической бляшки.

Схожие данные получены в ряде работ, одна из которых принадлежит Кojима S. с соавт. [Kojima S. et al., 2011], где также отмечено наличие положительной корреляции между уровнем ЛПНП и процентным содержанием некротического ядра. По результатам Nasu K с соавт. [Nasu K. et al., 2013] уровень ЛПНП положительно коррелировал с процентным содержанием как некротического ядра, так и кальция и отрицательно связан с содержанием фиброзного и фиброзно-липидного компонентов.

В нашей работе умеренная положительная корреляция была установлена также между уровнем ХС и ТГ крови и процентным содержанием кальция в атероме (Рис.2). Однако, по данным Missel с соавт. [Missel E. et al., 2008] уровни ОХС, ХС-ЛНП и ТГ не были связаны ни с одним из компонентов бляшек. Аналогичные результаты были получены в работе Митрошкина М.Г.: у больных ИБС статистически значимой взаимосвязи между показателями липидного спектра и составом бляшки выявлено не было [Митрошкин М.Г., 2014].

Как видно, исследования по изучению взаимосвязи показателей липидного профиля с составом АСБ немногочисленны и противоречивы, что подтверждает необходимость проведения дальнейших масштабных исследований в этом направлении.

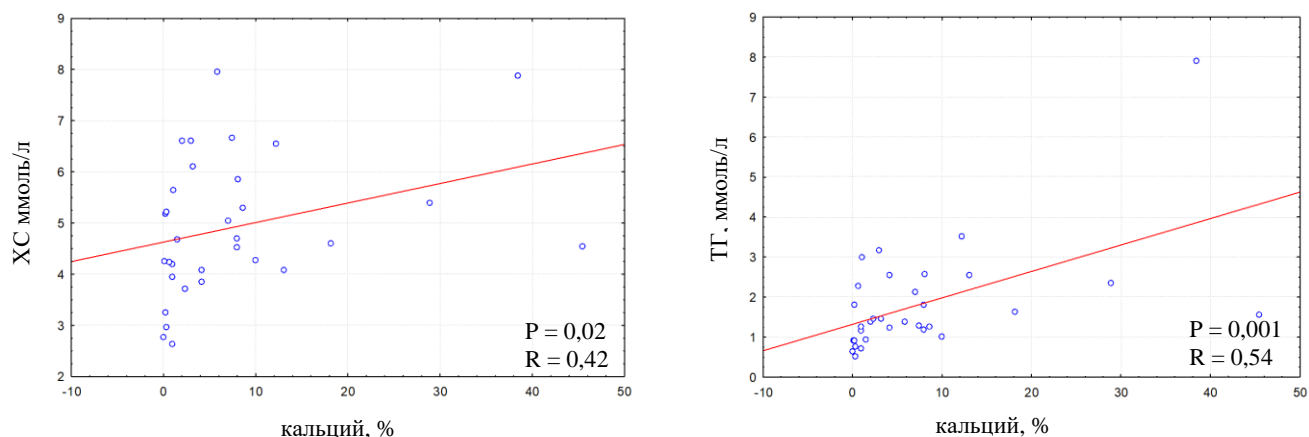


Рисунок 2. Связь уровня общего холестерина и ТГ с содержанием кальция в атеросклеротической бляшке.

Таким образом, полученные в нашем исследовании результаты указывают на то, что у пациентов с АСБ по типу фиброатеромы с хорошо визуализируемой фиброзной крышкой воспалительный ответ после имплантации стента наиболее выражен и сохраняется по меньшей мере на протяжении одного месяца. В связи с чем, лечение таких пациентов возможно должно включать мероприятия направленные на снижение активности воспалительных процессов, с целью профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений (в частности рестеноза).

Основными ограничениями нашей работы служили короткий период наблюдения (1 месяц), малая выборка и как следствие небольшое количество больных в группах. Тем не менее полученные в работе результаты не противоречат данным мировой литературы и представляют интерес для дальнейшего изучения.

## ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС с однососудистым поражением, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования с функцией «виртуальной гистологии» в 53% случаев выявлялись фиброатеромы, а в 29% случаев структурно нестабильные бляшки - фиброатеромы с тонкой капсулой.
2. У больных ИБС, находящихся на гиполипидемической терапии, концентрация липидов и липопротеидов в крови не взаимосвязана с морфологическими типами атеросклеротической бляшки. Однако, объем некротического ядра атеромы положительно коррелировал с уровнем общего холестерина и холестерина-ЛПНП, а процентное содержание кальция с уровнем общего холестерина и триглицеридов крови.
3. У больных ИБС с однососудистым поражением через сутки после стентирования отмечалось достоверное повышение уровня в крови маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8). Через месяц после стентирования концентрации в крови СРБ и ИЛ-6 возвращались к исходным значениям, а ИЛ-8 оставалась статистически значимо повышенной. Уровни ММП-2 и TIMP-2 у больных ИБС через сутки после коронарного стентирования значимо не изменялись, но через месяц после вмешательства достоверно повышались.
4. Воспалительная реакция в ответ на имплантацию стента через сутки после коронарного стентирования отличалась при различных фенотипах бляшки. Наиболее выраженная воспалительная реакция наблюдалась у больных с фиброатеромами.
5. Концентрации СРБ и ИЛ-6 через сутки после стентирования статистически достоверно повышались при любом типе атеросклеротической бляшки, однако через месяц эти показатели возвращались к исходному уровню.
6. У больных ИБС в группе с фиброатеромами концентрация ИЛ-8 через сутки после установки стента статистически значимо повышалась, через месяц снижалась, а в группах больных с фиброатеромами с тонкой капсулой и с фиброзными/фибрознокальцинированными типами бляшек концентрация ИЛ-8 оставалась повышенной.
7. Уровни ММП-2 и TIMP-2 через сутки после стентирования практически не изменялись, однако через месяц отмечалось значительное повышение уровня этих биомаркеров во всех трёх группах: с фиброатеромами, с фиброатеромами с тонкой капсулой и с фиброзными/фиброзно-кальцинированными бляшками.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

У больных со стабильным течением ИБС в качестве маркеров воспалительного процесса после ТБКА со стентированием наряду с СРБ и ИЛ-6 может быть использован ИЛ-8, концентрация в крови которого также повышается через сутки после вмешательства и сохраняется на высоком уровне через месяц после вмешательства, в отличие от концентрации в крови СРБ и ИЛ-6.

Использование ВСУЗИ с функцией «виртуальной гистологии» в дополнение к рентгенконтрастной ангиографии может помочь в идентификации не только структурно нестабильных атеросклеротических бляшек (фиброатером с тонкой капсулой), но и атеросклеротических бляшек, в частности фиброатером с толстой капсулой, характеризующихся повышенным воспалительным ответом после ангиопластики со стентированием.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Абдужамалова Н.М., Карпов А.М., Наумов В.Г. Современные представления о роли воспаления в патогенезе атеросклероза. Терапевт, 2014, №4, стр.57-61.
2. Абдужамалова Н.М., Терещенко А.С., Миронов В.М., Меркулов Е.В., Наумов В.Г. Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования у больных с коронарным атеросклерозом. Вестник новых медицинских технологий, 2015, Том 22, №4, стр.153-160.
3. Абдужамалова Н.М., Кабардиева М.Р., Меркулов Е.В., Наумов В.Г. Механизмы развития рестеноза в стенке коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца. Кардиологический вестник, 2016, №2(11), стр.100-104.
4. Абдужамалова Н.М., Терещенко А.С., Шевченко Е.А., Масенко В.П., Меркулов Е.В., Наумов В.Г. Динамика маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца с однососудистым поражением после ангиопластики со стентированием в зависимости от морфологии атеросклеротической бляшки по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. Неотложная кардиология, 2017, №4, стр.18-28.
5. Абдужамалова Н.М., Терещенко А.С., Миронов В.М., Масенко В.П., Меркулов Е.В., Наумов В.Г. Динамика маркеров воспаления и протеиназ после ангиопластики со стентированием в зависимости от морфологии атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца с однососудистым поражением. «Кардиология 2017: лечить не болезнь, а больного». Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции, 57 ежегодной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса. 2017, стр 6-7.
6. Абдужамалова Н.М., Терещенко А.С., Масенко В.П., Меркулов Е.В., Наумов В.Г. Динамика провоспалительного маркера интерлейкина-8 в ответ на имплантацию стента в зависимости от фенотипа атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца с поражением одной коронарной артерии. Сборник тезисов V евразийского конгресса кардиологов. Евразийский кардиологический журнал. 2017. № 3, стр. 111.
7. Абдужамалова Н.М., Терещенко А.С., Шевченко Е.А., Масенко В.П., Меркулов Е.В., Наумов В.Г. Динамика маркеров воспаления в зависимости от морфологии атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования. Тезисы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза» с конкурсом молодых ученых. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017. Т. 6. № S4, стр.7.
8. Абдужамалова Н.М., Терещенко А.С., Миронов В.М., Масенко В.П., Меркулов Е.В., Наумов В.Г. Воспалительная реакция у больных ИБС с однососудистым поражением после ангиопластики со стентированием, в зависимости от морфологии атеросклеротической

бляшки по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. Сборник тезисов V Международного образовательного форума "Российские дни сердца-2017", стр 59.

9. Абдужамалова Н.М., Терещенко А.С., Миронов В.М., Меркулов Е.В., Наумов В.Г. Морфологические особенности атеросклеротических бляшек у больных ИБС с однососудистым поражением по данным ВСУЗИ. Материалы VI Международного форума кардиологов и терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017;16 (март), приложение 1, стр 10-11.

10. Abduzhamalova N.M., Ezhov M.V., Tereschenko A.S., Merkulov E.V., Naumov V.G. Inflammatory response after coronary stent implantation depending on plaque morphology assessed by intravascular ultrasound. 12<sup>th</sup> International congress on innovations in coronary artery disease; Abstract ID:1258. Venice, 15-17 October 2017.

11. Abduzhamalova N.M., Tereschenko A.S., Masenko V.P., Merkulov E.V., Naumov V.G. Estimation of inflammation marker levels, as well as MMP-2 prior and after coronary stenting according to atherosclerosis plaque morphology. The 86<sup>th</sup> Congress of the European Atherosclerosis Society, Poster №83596. Lisbon, May 5-8, 2018. J.Atherosclerosis, Vol.275



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСБ – атеросклеротическая бляшка

ВСУЗИ-ВГ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование с функцией «виртуальной гистологии»

ИА – интермедиарная артерия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

КАГ – коронарная ангиография

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ММП – матриксная металлопротеиназа

ОА – огибающая артерия

ОКС – острый коронарный синдром

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

СРБ – С-реактивный белок

ТБКА – транслуминальная баллонная коронарная ангиопластика

ФА – фиброатерома с толстой крышкой

ФАТК – фиброатерома с тонкой крышкой

фиброзные/ФК АСБ – фиброзные/ фиброзно-кальцинированные атеросклеротические бляшки

ФНО- $\alpha$  – фактора некроза опухоли  $\alpha$

ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства

ТИМР – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ