

На правах рукописи

ШЛЕВКОВА ГАЛИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ АТОРВАСТАТИНА НА СОДЕРЖАНИЕ
МАРКЕРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В КРОВИ И ПОКАЗАТЕЛИ
КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019 г.

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии»
Министерства здравоохранения России

Научный руководитель:
доктор медицинских наук

Проваторов Сергей Ильич

Научный консультант:
доктор биологических наук

Арефьева Татьяна Игоревна

Официальные оппоненты:

Гиляров Михаил Юрьевич - доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»

Явелов Игорь Семенович - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения России

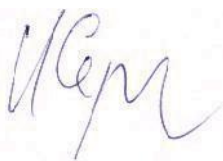
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета (Д 208.073.05) в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, <http://cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Сергиенко Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время атеросклероз (АС) принято рассматривать как хроническое воспалительное и аутоиммунное заболевание артериальной стенки, обусловленное сложным взаимодействием клеточных и иммунохимических реакций и стимулируемое традиционными факторами риска, главным образом нарушением липидного обмена [Ross R, 1999; Hansson GK, 2011]. При стабильном течении ишемической болезни сердца (ИБС) наибольшая диагностическая ценность среди растворимых маркеров воспалительной реакции принадлежит С-реактивному белку (СРБ), измеренному высокочувствительным методом (вчСРБ), фибриногену, интерлейкину-6 и др, а на этапе дестабилизации атеросклеротических бляшек (АСБ) – матриксным металлопротеиназам (ММРs), молекулам межклеточной адгезии – 1 (ICAM-1), сосудистым молекулам клеточной адгезии – 1 (VCAM-1) и др. [Зыков К.А., 2014; Koenig W, 2013]. СРБ является не только маркером воспаления, но также выступает в качестве прямого медиатора воспалительных реакций и врожденного иммунного ответа [McFadyen JD, 2018].

Одним из основных методов лечения стенозирующего коронарного АС является коронарное стентирование (КС). Было показано, что предоперационная концентрация СРБ является важным прогностическим фактором, определяющим риск сердечно-сосудистых осложнений после КС [Chan AW, 2003; Gottsauner-Wolf M, 2000], Как известно, процедура КС сопровождается повышением в крови маркеров воспалительной реакции – как системное проявление локальной воспалительной реакции в стентированном участке сосуда [Almagor M, 2003]. При этом степень повышения концентрации вчСРБ в крови в ранние сроки после КС связана с риском развития рестеноза вне зависимости от типа имплантируемых стентов [Dibra A, 2005; Kralisz P, 2006; Saleh N, 2007].

К настоящему времени создана обширная доказательная база эффективности статинов в первичной и вторичной профилактике ИБС. Помимо липидоснижающего действия статины обладают различными плеiotропными эффектами, наиболее изученным из которых является противовоспалительный эффект. В исследовании JUPITER были продемонстрированы целесообразность определения концентрации вчСРБ для оценки риска сердечно-сосудистых событий у лиц с нормальной или

пониженной концентрацией холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и возможность назначения статинов вне зависимости от показателей липидного профиля [Ridker PM, 2008]. Дозозависимое влияние аторвастатина на содержание вЧСРБ в крови пациентов со стабильной ИБС было показано в ряде известных исследований, например, в CAP и REVERSAL, которые, однако, не дают ответа на вопрос о возможностях интенсивной терапии аторвастатином у пациентов, уже получающих этот препарат в стандартной дозе. Также на данный момент в литературе нет единого мнения об оптимальных сроках проведения интенсивной терапии статинами, в результате которой происходит значимое снижение концентрации воспалительных маркеров в крови. В отношении применения аторвастатина в дозе 80 мг/сут у больных с ИБС высокий профиль безопасности, сопоставимый с умеренной гиполипидемической терапией, был продемонстрирован в абсолютном большинстве крупных исследований.

Продолжает активно изучаться роль клеточных субпопуляций в регуляции воспалительного процесса в сосудистой стенке. Нарушение иммунного баланса, протекающего с подавлением регуляторного звена лимфоцитов, связано с прогрессирующим и нестабильным течением ИБС [Potekhina A, 2015; Wildgruber M, 2016]. Способность статинов достоверно повышать количество регуляторных Т-лимфоцитов (Т-рег) в крови, как один из возможных механизмов иммуномоделирующего действия этой группы препаратов, была продемонстрирована в малочисленных исследованиях на фоне приема обычной терапевтической дозы на протяжении 4-8 недель [Rodriguez-Perea A-L, 2015]. Известно, что моноциты играют одну из ключевых ролей в инициации и прогрессировании АС [Арефьева Т.И., 2014], но до настоящего времени остаются малоизученными вопросы о влиянии статинов на субпопуляционный состав моноцитов и на уровни экспрессии моноцитами рецепторов хемокинов.

С учетом вышеизложенного, **целью настоящего исследования** явилось изучение влияния высоких доз аторвастатина на содержание в крови растворимых маркеров воспаления в течение года после стентирования коронарных артерий, а также на субпопуляционный состав лимфоцитов и моноцитов в периферической

крови и на уровне экспрессии моноцитами рецепторов хемокинов у больных со стабильной стенокардией напряжения.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Исследовать динамику концентрации в крови маркеров и медиаторов воспаления (вчСРБ, фибриноген, ММР-2, ММР-9, TIMP-2) на протяжении 12 месяцев после коронарного стентирования у пациентов на фоне приема высоких (80 мг/сут) и стандартных (20-40 мг/сут) доз аторвастатина.
2. Изучить динамику концентрации показателей липидного профиля крови на протяжении 12 месяцев после коронарного стентирования у пациентов на фоне приема высоких (80 мг/сут) и стандартных (20-40 мг/сут) доз аторвастатина.
3. Исследовать влияние терапии аторвастатином в дозе 80 мг в течение 7 суток у больных со стабильной ИБС на динамику различных субпопуляций лимфоцитов и моноцитов крови, а также на уровне экспрессии моноцитами рецепторов хемокинов CCL2, CCL5 и фракталкина.
4. Оценить влияние высоких доз аторвастатина на годовой прогноз у пациентов со стабильной ИБС после коронарного стентирования.

Научная новизна. В настоящей работе проведено подробное исследование динамики содержания растворимых маркеров воспаления (вчСРБ, фибриногена, ММР-2, ММР-9, TIMP-2) в крови больных со стабильной стенокардией напряжения до планового КС и в различные сроки после вмешательства на фоне увеличения стандартной дозы аторвастатина до максимальной суточной дозы. Впервые была показана принципиальная возможность значимого снижения концентраций вчСРБ и ММР-2 в крови в течение 7 суток при увеличении дозы аторвастатина с 20-40 мг/сут до 80 мг/сут у пациентов, отобранных для проведения планового КС. Также было показано, что при снижении дозы аторвастатина с 80 мг/сут до 20-40 мг/сут в течение 3 месяцев происходит существенное повышение концентрации вчСРБ в крови пациентов. Впервые установлено, что у пациентов со стабильной стенокардией в течение 7 суток после увеличения дозы аторвастатина с 20 до 80 мг/сут в течение

недели происходит существенное повышение количества циркулирующих в крови Т-рег и значительное снижение уровня экспрессии рецепторов CCR5 на поверхности моноцитов.

Практическая значимость. В результате исследования для пациентов со стабильной стенокардией напряжения обозначены признаки, позволяющие прогнозировать вероятность развития рестеноза стентированного участка коронарной артерии (КА) либо прогрессирования АС и необходимости выполнения повторного эндоваскулярного вмешательства в течение года после КС. Кроме того, результаты данной работы позволяют расширить представления об иммунном статусе больных ИБС на фоне терапии статинами. Данные о возрастании уровня регуляторных Т-лимфоцитов в крови больных и снижении уровня экспрессии рецепторов CCR5 на поверхности моноцитов на фоне краткосрочной высокодозовой терапии аторвастатином могут лечь в основу дальнейших клинических испытаний для изучения роли данных изменений в течении заболевания и прогнозе после КС. Результаты данной работы могут быть использованы для обоснования необходимости назначения максимальной суточной дозы статинов пациентам, направленным на операцию транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием, вне зависимости от исходного значения показателей липидного профиля.

Внедрение в практику. Основные результаты исследования внедрены в клиническую и научную практику НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 27 июля 2016 года на межотделенческой конференции НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России (протокол № 36). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных научных работ, 1 – принята в печать.

Основные положения работы были представлены на:

1. Congress of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions EuroPCR2014, 20 – 23 мая 2014г (Париж, Франция);

2. Congress of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions EuroPCR2015, 19 – 22 мая 2015г (Париж, Франция);

3. Российском национальном конгрессе кардиологов, 22 – 25 сентября 2015г (Москва);

4. Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология 2016: итоги и перспективы», 02 – 03 июня 2016г (Москва);

5. 85th EAS Congress 2017, 23 – 27 апреля 2017г (Прага, Чехия);

6. Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология 2017: лечить болезнь, а не больного», 31 мая – 01 июня 2017г (Москва);

7. V Юбилейном Евразийском конгрессе кардиологов, 11 – 12 сентября 2017г (Бишкек, Кыргызстан);

8. Российском национальном конгрессе кардиологов, 24 – 27 октября 2017г (Санкт-Петербург).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего работы отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 15 таблиц и 15 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование. В исследование включены пациенты (n=91) со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального классов (ФК), имеющие стенозирующий коронарный АС и отобранные для проведения стентирования коронарных артерий (КА) в плановом порядке. Пациенты обеих групп на момент включения в исследование получали обычную для больных ИБС терапию: аспирин 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, аторвастатин 20-40 мг/сут, бета-блокаторы, при наличии показаний также назначались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция, нитровазодилататоры, антикоагулянты.

Критерии исключения из исследования: крупноочаговый инфаркт миокарда, операция коронарного шунтирования или чрескожное коронарное вмешательство менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; острый коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA; наличие порока сердца тяжелой степени, неконтролируемой артериальной гипертензии, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, тяжелой почечной или печеночной недостаточности, злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний и других тяжелых сопутствующих патологий, самостоятельно влияющих на прогноз; заболевания печени в активной фазе, гиперферментемия любой этиологии; острые воспалительные/инфекционные заболевания в предшествующие 2 месяца; сахарный диабет в стадии декомпенсации или требующий терапии инсулином; необходимость постоянного приема иммуномодулирующих препаратов.

Пациенты случайным образом были разделены на две группы, исходя из соотношения размеров групп 1:2. Группу I составили 36 пациентов, у которых доза аторвастатина при включении в исследование была увеличена до максимальной (80 мг/сут). Больные данной группы получали аторвастатин в указанной дозе в течение недели до проведения КС и далее в течение 3 месяцев после вмешательства. Далее доза аторвастатина уменьшалась до исходной (20-40 мг/сут) и в последующем корректировалась в зависимости от уровня показателей липидного профиля в крови пациентов на основании действующих рекомендаций по диагностике и лечению хронической ИБС. Группу II составили 55 пациентов, у которых коррекция исходной дозы аторвастатина (20-40 мг/сут) осуществлялась постепенно, исходя из содержания холестерина в крови согласно действующим рекомендациям.

Каждому пациенту, включенному в исследование, выполнялось КС с имплантацией от 1 до 3 стентов. Всем пациентам были имплантированы стенты с лекарственным покрытием (СЛП), содержащие эверолимус.

В таблицах 1 и 2 представлены основные клинические и ангиографические характеристики пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1. Исходная клинико-лабораторная характеристика групп больных

Характеристика	Группа Аторвастатин 80 мг (n=36)	Группа Аторвастатин 20-40 мг (n=55)
Возраст, лет	60 [55; 65]	60 [56; 67]
Пол (мужчины/женщины)	26/10	43/12
Функциональный класс стенокардии напряжения	II – 42,4 % III – 57,6 %	II – 55,8 % III – 44,2 %
Артериальная гипертензия*	34 (94 %)	38 (69 %)
ПИКС в анамнезе	21 (58) %	37 (67) %
Сахарный диабет 2 типа	6 (17%)	7 (13 %)
Нарушение толерантности к глюкозе	4 (11%)	4 (7%)
ИМТ, кг/м ²	30 [28; 33]	27 [25; 31]
Курение	22 (61 %)	37 (67 %)
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 [4,1; 5,0]	4,3 [3,9; 4,9]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,2; 3,2]	2,7 [2,3; 3,1]
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [1,0; 2,0]	1,3 [1,0; 1,8]
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,2; 6,1]	5,7 [5,2; 6,2]
вчСРБ, мг/л	2,0 [1,0; 3,9]	1,9 [1,2; 3,6]
Фибриноген, г/л	3,5 [3,1; 3,8]	3,7 [3,2; 4,0]

Примечание: здесь и далее в таблицах данные представлены как медианы и интерквартильный размах (для распределений, не соответствующих нормальному закону) или как процентное отношение к общему числу наблюдений в каждой группе (для номинальных и порядковых признаков). * $p < 0,05$.

Обозначения к таблице: ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, вчСРБ – СРБ, определенный высокочувствительным методом

Таблица 2. Ангиографическая характеристика групп больных

Признаки	Группа Аторвастатин 80 мг (n=36)	Группа Аторвастатин 20-40 мг (n=55)
Количество пораженных сосудов	Один – 21 (59%) Два – 12 (33%) Три – 3 (8%)	Один – 33 (60%) Два – 16 (29%) Три – 6 (11%)
Количество имплантированных стентов	50	70
Длина стентированных участков, мм	24 [18; 28]	21 [20; 28]
Диаметр стентированных участков, мм	2,8 [2,5; 3,0]	2,8 [2,5; 3,0]
Стентруемая артерия ПНА/ОА/ПКА	25/14/11	22/24/24

Обозначения к таблице: ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия. По всем обозначенным в таблице параметрам группы сопоставимы, $p > 0,05$.

Для исследования влияния приема максимальной дозы аторвастатина на субпопуляционный состав лимфоцитов и моноцитов, а также на экспрессию моноцитами хемокиновых рецепторов была дополнительно сформирована группа из 16 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в возрасте $62,9 \pm 7,6$ лет, принимавших аторвастатин 20 мг/сут, и которым в течение 7 суток доза аторвастатина была увеличена до 80 мг/сут.

Методы исследования. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, общий клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, проба с дозированной физической нагрузкой на тредмиле, ультразвуковое дуплексное сканирование лучевых артерий и артерий подвздошно-бедренного сегмента, суточное мониторирование ЭКГ (при наличии показаний), селективная коронароангиография (КАГ).

Исследование содержания маркеров воспалительной реакции в крови больных. Получение образцов крови для проведения анализов осуществлялось исходно при включении в исследование, далее спустя неделю перед проведением КС, затем через 1, 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства. Концентрацию СРБ определяли высокочувствительным методом на нефелометре Bering Marburg GmbH, Dade (Германия - США) согласно стандартному протоколу. Содержание фибриногена в плазме крови определяли коагулологическим методом по Клауссу. Исследование концентрации других маркеров воспалительной реакции (MMP-2, MMP-9 и TIMP-2) в крови в аналогичные сроки было выполнено произвольно выбранным 15 больным ($n=6$ в контрольной группе и $n=9$ в группе приема аторвастатина 80 мг/сут). Концентрацию MMP-2, MMP-9 и TIMP-2 в сыворотке крови измеряли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов «Quantikine MMP-2 и MMP-9 Immunoassay» (R&D Systems, США) и «Human TIMP-2 ELISA» (Bender MedSystems, Австрия) согласно протоколу производителей.

Иммунофенотипирование клеток. Применялся метод прямой иммунофлуоресценции с использованием флуоресцентно меченных (-FITC, -PE, -PC5, -APC) моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD25, CD45, CD56, CD127, CCR2, CX3CR1, CCR5 (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, eBioscience, Beckman Coulter). Лизис эритроцитов, окрашивание лейкоцитов, фиксацию клеток проводили в соответствии с протоколами производителей. Флуоресценцию клеток измеряли методом цитофлуориметрии в потоке с помощью программного обеспечения CellQuestPro (FACS Calibur, Becton Dickinson Immunocytometry Systems).

Лимфоциты и моноциты выделяли по параметрам бокового светорассеяния и экспрессии CD45. Определяли количество CD3+ Т-клеток, включая CD4+ и CD8+ популяции, CD4+CD25^{high}CD127^{low} регуляторных Т-клеток, CD19+ В-лимфоцитов, CD3-CD(16+56)+ - НК-лимфоцитов, оценивали содержание субпопуляций моноцитов крови - CD14+CD16- классических и CD14+CD16+ субпопуляции, включающей промежуточные и неклассические моноциты. Уровень экспрессии рецепторов моноцитов оценивали по средней интенсивности флуоресценции (mean fluorescence intensity, MFI) клеток, окрашенных соответствующими антителами.

Коронароангиография выполнялась на аппарате Allura Xper FD 10/10 (производство Philips, Нидерланды) или Coroscop (Siemens, Германия) радиальным или феморальным (у 6 пациентов) доступом. Состояние магистральных артерий и их боковых ветвей диаметром не менее 2 мм на участках, доступных визуализации, оценивалось исходно и после интракоронарного введения 125 мкг нитроглицерина при отсутствии противопоказаний для его применения. Количественная оценка диаметра и выраженности стеноза коронарных артерий выполнялась с помощью программы Xcelera R2.2L 1 SP2 (Philips medical systems, Нидерланды, 2009). Для калибровки использовался дистальный кончик диагностического либо направляющего катетера, диаметр которого составлял 6F (2 мм). Ангиограммы оценивались двумя независимыми операторами.

Контрольная КАГ через 12 месяцев после КС либо ранее проводилась при наличии у пациента возобновившейся клинической картины стенокардии

напряжения или нарастания ее ФК, а также при положительной или неинформативной пробе на стресс-индуцируемую ишемию миокарда по данным тредмил-теста. Контрастирование сосуда выполнялось в тех же проекциях, что и при исходной КАГ в ходе проведения стентирования.

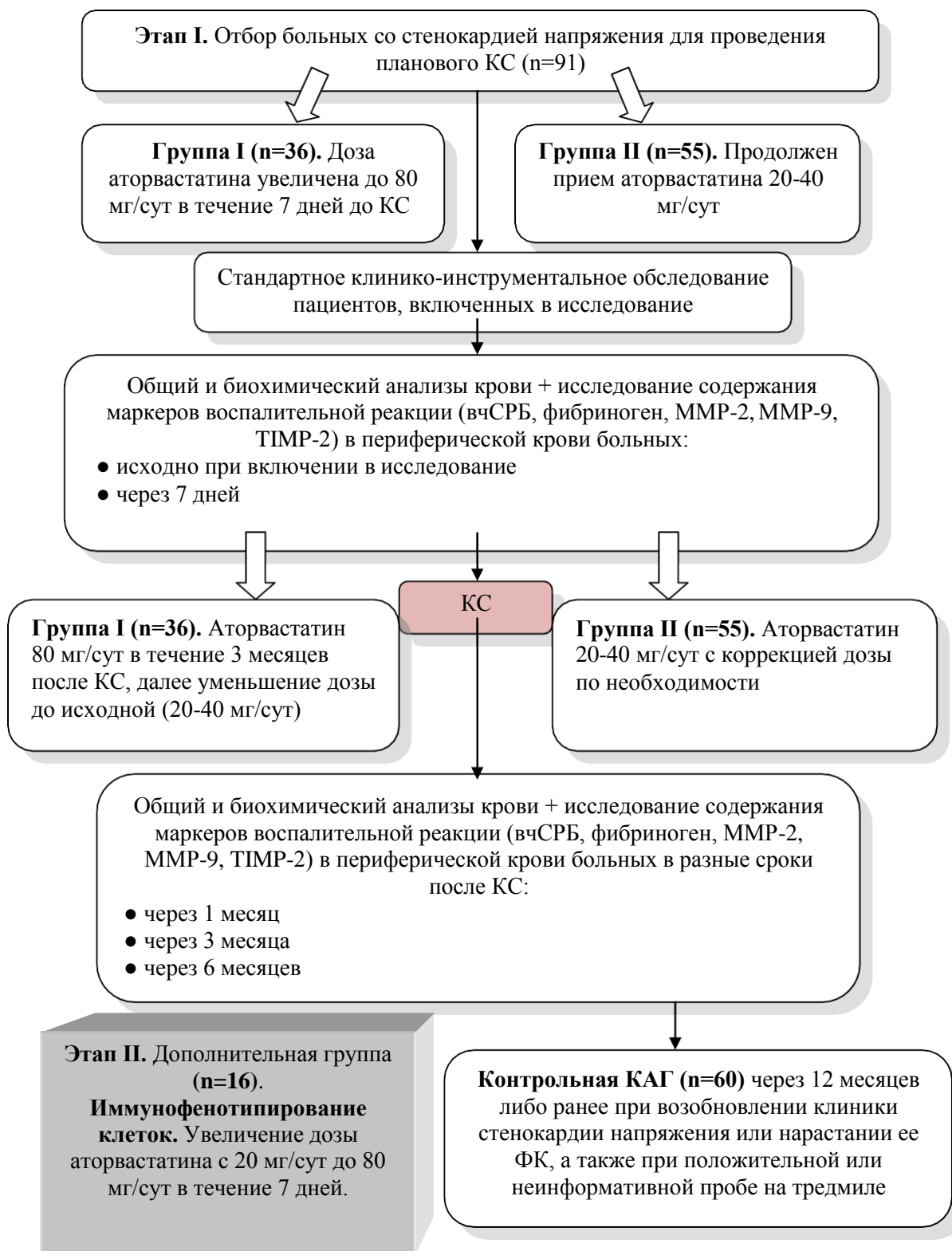
На основании данных контрольной КАГ была определена частота развития следующих эндоваскулярных событий: 1) рестеноз стентированного участка сосуда (рестеноз определяли как 50% или большей выраженности сужение стентированного участка или 5-мм прилежащих участков артерии), 2) значимое прогрессирование коронарного атеросклероза на участках артерий, не подвергавшихся стентированию (увеличение процента стенозирования сосуда более чем на 30% от исходного значения), 3) необходимость проведения повторного эндоваскулярного вмешательства (наличие стеноза какой-либо коронарной артерии более 70% от просвета сосуда при условии верификации при тредмил-тесте стресс-индуцируемой ишемии миокарда в зоне, соответствующей области кровоснабжения пораженной артерии).

Статистический анализ данных. По результатам проверки правильности распределения методом Колмагорова все исследуемые признаки имели ненормальный тип распределения, вследствие чего непрерывные значения были представлены как медианы и интерквартильный размах: медиана [25; 75 перцентили]. Количество случаев в группах обозначалось как «n». Для множественного межгруппового сравнения изучаемых показателей применялся критерий Краскала-Уоллиса, для сравнения двух независимых групп больных использовались непараметрические методы статистики: U-тест Манн-Уитни для непрерывных величин и точный двусторонний тест Фишера для качественных признаков. При исследовании показателей в динамике использовался критерий Уилкоксона для зависимых выборок. Для сопоставления диагностической ценности различных показателей применялся т.н. «ROC-анализ» (*Receiver Operating Characteristic*) с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности и специфичности исследуемых признаков. Наибольшее значение площади под ROC-кривой характеризовало наивысшую диагностическую ценность

показателя (наилучшее соотношение между чувствительностью и специфичностью в отношении исследуемого явления).

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для проведения статистического анализа использовались пакеты программ Statistica 7.0 и SPSS 16.0.

Алгоритм обследования пациентов, включенных в исследование



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка содержания «растворимых» маркеров воспалительной реакции в крови пациентов на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут. Как представлено в таблице 3, исходное содержание вчСРБ в крови больных в обеих группах не имело статистически значимых различий. В группе I при увеличении дозы аторвастатина с 20-40 мг/сут до 80 мг/сут в течение 7 суток произошло значимое снижение исходной концентрации вчСРБ в крови с 2,0 [1,0; 3,9] до 1,0 [0,7; 1,4] мг/л ($p=0,01$). В группе пациентов, продолжавших прием аторвастатина в дозе 20-40 мг/сут, в течение 7 суток перед КС концентрация вчСРБ в крови существенно не изменилась. После выполнения КС на фоне продолжающейся терапии высокой дозой аторвастатина на протяжении 3 месяцев концентрация вчСРБ в крови существенно не менялась. После уменьшения дозы аторвастатина с 80 мг/сут до исходной (20-40 мг/сут) дозы у пациентов данной группы в течение 3 месяцев отмечалось статистически значимое увеличение концентрации вчСРБ в крови с 1,1 [0,7; 1,8] мг/л до 1,8 [1,2; 2,7] мг/л ($p=0,04$). В дальнейшем в этой группе пациентов содержание вчСРБ в крови существенно не изменилось.

У пациентов из группы II на фоне приема аторвастатина в дозе 20-40 мг/сут значимое снижение исходной концентрации вчСРБ в крови было отмечено к 1 месяцу наблюдения: с 1,9 [1,2; 3,6] мг/л до 1,4 [0,7; 2,4] мг/л соответственно ($p=0,04$). При дальнейшем наблюдении в данной группе пациентов существенных различий в содержании вчСРБ в крови не отмечалось (таблица 3).

Таблица 3. Содержание вчСРБ в крови пациентов в различные сроки после коронарного стентирования (КС)

	Исходно	Перед КС	После КС			
			1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Группа Аторвастатин 80 мг	2,0 [1,0; 3,9]	1,0* [0,7; 1,4]	1,2 [0,6; 1,7]	1,1 [0,7; 1,8]	1,8** [1,2; 2,7]	1,6 [1,2; 2,4]
Группа Аторвастатин 20-40 мг	1,9 [1,2; 3,6]	1,8 [1,2; 3,2]	1,4* [0,7; 2,4]	1,6 [0,9; 2,6]	1,7 [1,3; 2,9]	1,6 [1,4; 2,9]
Р	>0,05	0,03	>0,05	0,06	>0,5	>0,05

Примечание: * - $p<0,05$ по сравнению с исходным значением показателя; ** - $p<0,05$ по сравнению со значением показателя в точке 3 месяца после КС.

Концентрация в крови фибриногена, ММР-9 и TIMP-2 в обеих группах значимо не изменялась на протяжении всего периода наблюдения.

Как представлено в таблице 4, в группе I при увеличении дозы аторвастатина с 20-40 мг/сут до 80 мг/сут в течение 7 суток отмечалось значимое снижение содержания ММР-2 в крови пациентов с 269 [234; 274] нг/мл до 223 [213; 242] нг/мл ($p=0,04$), сохранявшееся и в течение первого месяца после КС. К 3 месяцу наблюдения после КС концентрация ММР-2 в крови восстанавливалась до исходных значений и в дальнейшем существенно не менялась даже при уменьшении максимальной суточной дозы аторвастатина до 20-40 мг/сут. В группе II на фоне постоянного приема аторвастатина 20-40 мг/сут статистически значимых различий в концентрации ММР-2 в крови пациентов за все время наблюдения не отмечено.

Таблица 4. Содержание ММР-2 в крови пациентов в различные сроки после коронарного стентирования (КС), нг/мл

Сроки	Исходно	Перед КС	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Группа I	269 [234; 274]	223 * [213; 242]	230 * [210; 248]	241 [233; 261]	250 [228; 256]	248 [225; 255]
Группа II	247 [236; 266]	236 [223; 262]	251 [233; 273]	261 [235; 273]	266 [240; 286]	261 [250; 268]

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением показателя.

Влияние терапии высокими дозами аторвастатина на показатели липидного профиля. На момент включения в исследование по всем показателям липидного профиля обе группы пациентов были сопоставимы между собой.

Как показано в таблице 5, в группе I на фоне увеличения дозы аторвастатина с 20-40 мг/сут до 80 мг/сут в течение 7 суток было отмечено значимое снижение в крови концентрации общего холестерина (с 4,5 [4,1; 5,0] ммоль/л до 4,1 [3,6; 4,6] ммоль/л, $p < 0,05$) и концентрации ХС ЛПНП (с 2,8 [2,2; 3,2] до 2,3 [1,9; 2,8] ммоль/л, $p < 0,05$). На фоне продолжения приема максимальной суточной дозы аторвастатина в течение 1 месяца после КС концентрации общего холестерина и ХС ЛПНП в крови продолжали снижаться и составили 3,7 [3,5; 4,1] ммоль/л и 2,1 [1,8; 2,6] ммоль/л соответственно ($p < 0,05$ относительно исходного значения), и в дальнейшем к концу 3 месяца наблюдения значимо не менялись. На фоне снижения дозы аторвастатина с

80 мг/сут до 20-40 мг/сут концентрации общего холестерина и ХС ЛПНП постепенно увеличились до исходного значения к 12 месяцу наблюдения.

В группе II на фоне приема 20-40 мг/сут аторвастатина существенных изменений концентрации общего холестерина, ХС ЛПВП и триглицеридов не отмечалось. Значимое снижение исходной концентрации в крови ХС ЛПНП в группе II на фоне постоянного приема 20-40 мг/сут аторвастатина было отмечено к концу 1 месяца наблюдения после КС с 2,7 [2,3; 3,1] до 2,3 [1,7; 2,6] ммоль/л ($p < 0,05$). В дальнейшем содержание в крови ХС ЛПНП существенно не менялось. В отношении концентрации ХС ЛПВП и триглицеридов существенной динамики в обеих группах больных не наблюдалось (таблица 5).

Таблица 5. Показатели липидного профиля у больных в различные сроки после коронарного стентирования

Сроки Параметры	Исходно	Перед КС	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Группа I (приём аторвастатина 80 мг/сутки – 3 месяца)						
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	4,5 [4,1; 5,0]	4,1 * [3,6; 4,6]	3,7 [3,5; 4,1]	3,8 [3,4; 4,7]	4,2 [3,8; 4,4]	4,4 [4,1; 4,8]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,2; 3,2]	2,3 * [1,9; 2,8]	2,1 [1,8; 2,6]	2,3 [1,8; 2,6]	2,4 [2,0; 2,7]	2,5 [2,2; 2,8]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,4]	1,0 [0,9; 1,2]	1,0 [0,9; 1,3]	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0; 1,3]	1,2 [1,0; 1,5]
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [1,0; 2,0]	1,5 [0,9; 2,0]	1,3 [1,0; 1,6]	1,2 [1,0; 1,7]	1,4 [1,1; 1,6]	1,3 [1,0; 1,8]
Группа II (приём аторвастатина 20-40 мг/сутки)						
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	4,3 [3,9; 4,9]	4,2 [3,9; 4,8]	3,9 [3,5; 4,4]	3,8 [3,6; 4,3]	4,2 [3,7; 4,6]	4,0 [3,6; 4,8]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,3; 3,1]	2,6 [2,2; 3,0]	2,3 * [1,7; 2,6]	2,2 [1,9; 2,5]	2,3 [2,0; 2,7]	2,4 [2,0; 2,8]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [0,9; 1,2]	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [0,9; 1,3]	1,2 [1,0; 1,9]	1,0 [0,9; 1,2]
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,8]	1,4 [1,1; 1,8]	1,3 [1,0; 1,8]	1,3 [0,9; 1,6]	1,3 [1,0; 1,8]	1,2 [0,9; 1,6]

*Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим значением показателя.*

Оценка безопасности терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут. За весь период наблюдения в обеих группах пациентов значимой динамики содержания

АСТ и АЛТ в крови пациентов отмечено не было. К 12 месяцу наблюдения в обеих группах пациентов отмечалось отчетливое повышение концентрации КФК в крови по отношению к его исходному значению: от 91 [60; 119] до 140 [90; 166] Ед/л в группе I и от 105 [70; 134] до 132 [102; 250] Ед/л в группе II ($p < 0,05$). В связи с тем, что повышение содержания КФК у всех больных происходило в пределах нормальных значений (референсные значения лаборатории 15,0 – 177,0 Ед/л), это явление не требовало дополнительного обследования пациентов или коррекции дозы аторвастатина.

В группе I на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут к 3 месяцу наблюдения было отмечено значимое повышение концентрации глюкозы крови с 5,7 [5,2; 6,1] до 6,2 [5,7; 6,8] ммоль/л ($p = 0,04$) в отличие от группы II, где содержание глюкозы крови за весь период наблюдения существенно не менялось.

Результаты контрольной КАГ. В течение всего периода наблюдения за пациентами, включенными в исследование, случаев развития инфаркта миокарда или смерти не зафиксировано. Контрольная КАГ через 12 месяцев после КС была выполнена 60 пациентам (66% от общего числа больных, включенных в исследование): 39 (72 %) больным из контрольной группы и 21 (58 %) пациенту из группы приема аторвастатина 80 мг/сут. Как показано в таблице 6, частота наступления обозначенных эндоваскулярных событий достоверно не отличалась между группами пациентов.

Таблица 6. Частота развития эндоваскулярных событий по данным КАГ через 12 месяцев после коронарного стентирования

Эндоваскулярные события (количество выявленных случаев)	Группа Аторвастатин 80 мг (n=21)	Группа Аторвастатин 20-40 мг (n=39)	p
Рестеноз стентированного участка	2 (9,5%)	6 (15%)	$p > 0,05$
Прогрессирование коронарного атеросклероза	6 (28,6%)	12 (31%)	$p > 0,05$
Повторная эндоваскулярная реваскуляризация миокарда	3 (14%)	8 (20%)	$p > 0,05$

Примечание: процентное отношение указано от количества пациентов в группе, подвергшихся контрольной КАГ

Важно отметить, что причиной всех случаев повторной эндоваскулярной реваскуляризации явилось прогрессирование коронарного АС. Развитие рестеноза стентированных участков у пациентов, включенных в данное исследование, не потребовало проведения повторных вмешательств.

В дальнейшем изучение прогностической значимости основных исследуемых биохимических параметров проводилось в объединенной группе больных, которым была выполнена контрольная КАГ через 12 месяцев (n=60). При этом были выделены 4 подгруппы в зависимости от имевших место эндоваскулярных событий: подгруппа без значимых изменений КА (n=35), подгруппа прогрессирования коронарного АС (n=18), подгруппа рестеноза (n=8) и подгруппа повторной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда (n=8).

Перед проведением планового КС подгруппы пациентов с различными эндоваскулярными исходами значимо не различались по наличию основных факторов риска ИБС и по содержанию в крови общего холестерина и фибриногена. Значимые межгрупповые различия были выявлены только в отношении содержания в крови вчСРБ и ХС ЛПНП.

Как представлено в таблице 7, в подгруппе пациентов без значимых изменений КА по данным контрольной КАГ исходная концентрация вчСРБ в крови была существенно ниже, чем у пациентов с последующей прогрессией АС и пациентов, которым выполнялась повторная реваскуляризация миокарда: 1,4 [0,9; 2,2] мг/л против 2,25 [0,7; 4,3] мг/л и 2,5 [1,5; 3,8] мг/л соответственно, $p < 0,05$. Через месяц после КС концентрация вчСРБ в крови пациентов подгруппы прогрессирования АС и пациентов подгруппы повторных реваскуляризий достоверно снижалась в сравнении с предпроцедурным значением и в дальнейшем не отличалась от таковой в подгруппе пациентов без значимых изменений КА.

У пациентов с развившимся после КС рестенозом содержание вчСРБ в крови через месяц после вмешательства существенно возрастало в сравнении с предпроцедурным значением: 2,9 [1,6; 4,2] мг/л против 1,2 [0,8; 1,7] мг/л, $p < 0,05$. Этот уровень был существенно выше в сопоставлении с таковым у пациентов без эндоваскулярных событий, $p < 0,05$. В дальнейшем, через 3 месяца после стентирования, содержание вчСРБ в крови пациентов с формирующимся рестенозом

снижалось до 1,5 [1,1; 2,0] мг/л ($p < 0,05$ в сравнении с 1 месяцем). Начиная с 3 месяца и в последующем, содержание вчСРБ в крови пациентов подгруппы рестеноза значимо не менялось и не отличалось от такового в подгруппе пациентов без значимых изменений КА.

Перед КС содержание ХС ЛПНП в крови пациентов, перенесших впоследствии повторную реваскуляризацию, было значимо выше в сравнении с пациентами без эндovasкулярных событий: 3,2 [2,6; 3,6] ммоль/л против 2,4 [2,0; 2,9] ммоль/л, $p < 0,05$. Через месяц после КС концентрация ХС ЛПНП в крови пациентов подгруппы повторных реваскуляризаций снижалась до 2,4 [2,1; 2,6] ммоль/л ($p < 0,05$ в сравнении с предпроцедурным значением) и в дальнейшем значимо не отличалась от концентрации ХС ЛПНП в подгруппе пациентов без эндovasкулярных событий.

Таблица 7. Динамика содержания вчСРБ и ХС ЛПНП у пациентов с различными эндovasкулярными событиями после коронарного стентирования по данным контрольной КАГ

Показатели	Нет значимых изменений КА (n=35)	Значимое прогрессирование коронарного атеросклероза (n=18)	Рестеноз ранее стентированного участка КА (n=8)	Повторная реваскуляризация миокарда (n=8)
Перед КС				
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4 [2,0; 2,9]	2,3 [2,1; 2,9]	2,4 [2,2; 3,4]	3,2 [2,6; 3,6]**
вчСРБ, мг/л	1,4 [0,9; 2,2]	2,25 [0,7; 4,3]**	1,2 [0,8; 1,7]	2,5 [1,5; 3,8]**
Через 1 месяц после КС				
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4 [1,9; 2,7]	2,22 [2,1; 2,5]	2,0 [1,8; 2,2]	2,4 [2,1; 2,6]*
вчСРБ, мг/л	1,3 [0,8; 2,1]	1,2 [0,6; 2,2]*	2,9 [1,6; 4,2]*/**	1,5 [0,7; 2,4]*
Через 3 месяца после КС				
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,3 [1,9; 2,6]	2,1 [1,9; 2,5]	2,0 [1,8; 2,3]	2,0 [1,9; 2,6]
вчСРБ, мг/л	1,3 [0,7; 2,0]	1,5 [0,9; 2,6]	1,5 [1,1; 2,0]*	1,5 [0,9; 2,3]
Через 6 месяцев после КС				
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4 [2,1; 2,8]	2,1 [1,8; 2,7]	2,3 [2,2; 2,4]	2,3 [1,97; 2,6]
вчСРБ, мг/л	1,4 [0,6; 2,8]	1,5 [0,7; 2,8]	1,4 [1,0; 1,7]	1,4 [0,9; 2,0]
Через 12 месяцев после КС				
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,44 [2,1; 2,8]	2,5 [2,2; 2,7]	2,1 [1,8; 2,5]	2,5 [2,2; 2,7]
вчСРБ, мг/л	1,3 [0,7; 2,3]	1,5 [1,2; 1,9]	1,3 [1,1; 1,6]	1,4 [1,1; 2,1]

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим значением показателя в данной подгруппе, ** - $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой пациентов без значимых изменений КА в данной точке наблюдения

Таким образом, прогрессирование коронарного АС после стентирования было связано с содержанием вчСРБ в крови до проведения вмешательства. Для определения порогового уровня концентрации вчСРБ перед КС, сопряженного с прогрессированием АС в течение 12 месяцев после вмешательства, был выполнен анализ характеристической кривой (ROC-анализ). Наилучшее соотношение чувствительности (65%) и специфичности (80%) было получено для порогового значения концентрации вчСРБ 2,5 мг/л; площадь (S) под ROC-кривой 0,71; 95% ДИ 0,58-0,84 (рисунок 1А).

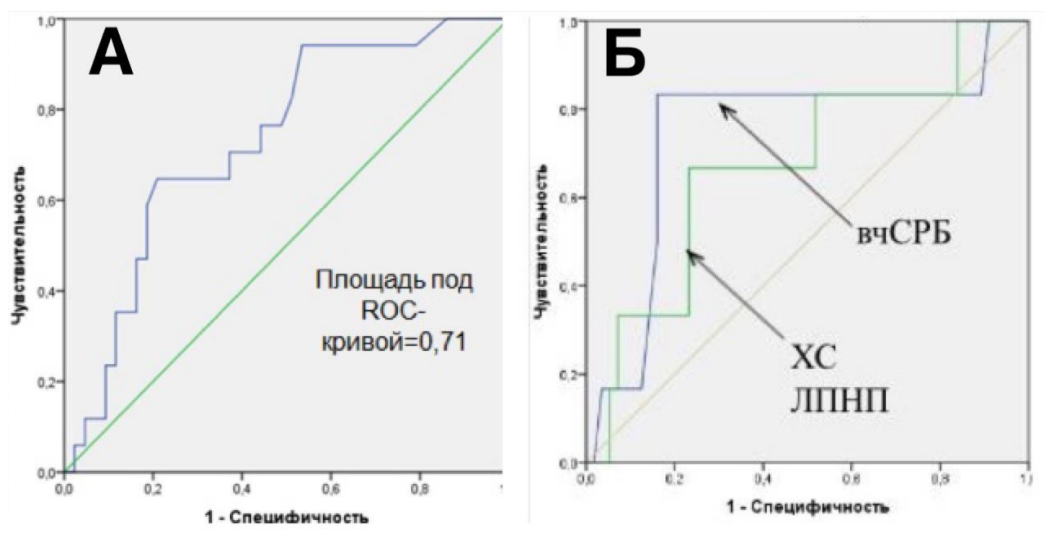


Рис.1. Результаты ROC-анализа: А – ROC-кривая, иллюстрирующая диагностическую значимость концентрации вчСРБ в крови пациентов непосредственно перед КС в отношении прогрессирования коронарного АС;

Б - признаки, ассоциированные с повторной эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда через год после КС

Концентрация вчСРБ в крови перед проведением стентирования также, наряду с уровнем ХС ЛПНП, была сопряжена с вероятностью проведения повторной реваскуляризации в течение последующих 12 месяцев. По результатам выполненного ROC-анализа, наибольшая предсказующая ценность в отношении повторной реваскуляризации миокарда в течение года после вмешательства принадлежала значению предпроцедурной концентрации вчСРБ в крови (S под ROC-кривой = 0,74), которой уступало значение содержания ХС ЛПНП (S под ROC-кривой = 0,68). При этом наилучшее соотношение чувствительности (83%) и специфичности (84%) было получено для порогового значения концентрации вчСРБ 2,5 мг/л (рисунок 1Б).

Сравнение эндоваскулярных событий через 12 месяцев после коронарного стентирования у пациентов с предпроцедурным значением концентрации вчСРБ $\geq 2,5$ мг/л и $< 2,5$ мг/л представлено в таблице 8.

Таблица 8. Сравнение эндоваскулярных событий через 12 месяцев после коронарного стентирования у пациентов с предпроцедурным значением концентрации вчСРБ $\geq 2,5$ мг/л и $< 2,5$ мг/л

Эндоваскулярное событие	вчСРБ $\geq 2,5$ мг/л (n=17)	вчСРБ $< 2,5$ мг/л (n=43)	p
1) Прогрессирование коронарного АС	9	9	p=0,02
Без прогрессирования коронарного АС	8	32	
2) Повторная реваскуляризация	5	3	p=0,03
Без повторной реваскуляризации	12	40	
3) Рестеноз стентированного участка	2	6	p=0,8
Без рестеноза	37	15	

Только в подгруппе рестеноза отмечалось статистически значимое повышение концентрации вчСРБ в крови через месяц после КС по сравнению с ее значением перед процедурой. ROC-анализ показал, что наибольшей диагностической ценностью обладает значение разницы между концентрациями вчСРБ в крови через 1 месяц после КС и непосредственно перед вмешательством, условно обозначенное на рисунке 2 как «дельта» (Δ) вчСРБ (S под ROC-кривой = 0,93; 95% ДИ 0,85-1,0), которому уступает абсолютное значение концентрации вчСРБ в крови через 1 месяц после КС (S под ROC-кривой = 0,82; 95% ДИ 0,68-0,96). При этом наилучшее соотношение чувствительности (87,5%) и специфичности (91,4%) было получено для порогового значения Δ вчСРБ 0,9 мг/л (рисунок 2).

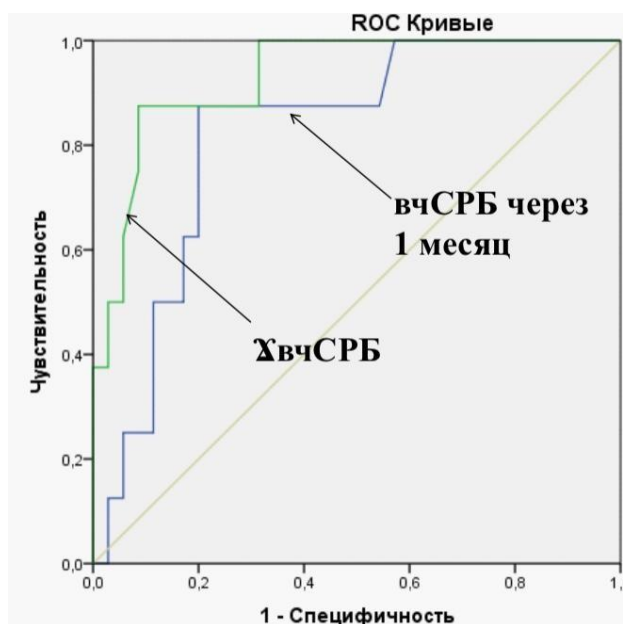


Рис.2. Результаты ROC-анализа признаков, ассоциированных с развитием рестеноза после коронарного стентирования

Обозначения к рисунку: Δ vчСРБ – разница между концентрацией vчСРБ через месяц после КС и предпроцедурной концентрацией vчСРБ в крови пациентов

Мы показали, что увеличение концентрации vчСРБ в крови в течение первого месяца после КС на 0,9 мг/л и более - сопряжено с повышенным риском развития рестеноза в течение года после вмешательства ($p < 0,0001$).

В нашем исследовании всем пациентам имплантировались стенты второго поколения, покрытые эверолимусом, который представляет собой полусинтетическое производное макролидного иммунодепрессанта рапамицина. Известно, что около 80% эверолимуса высвобождается в течение 30 дней после имплантации такого стента, а через 120 дней после КС эверолимус не обнаруживается [Gutierrez-Chico JL, 2011; Xie X, 2010]. Выявленное нами через 1 месяц после КС увеличение концентрации vчСРБ на 0,9 мг/л и более по сравнению с предпроцедурным содержанием vчСРБ в крови пациентов со стабильной стенокардией напряжения может являться следствием затянувшейся воспалительной реакции после эндоваскулярного вмешательства. Взаимосвязь длительности воспалительного ответа после КС с риском развития рестеноза, по всей видимости, может быть обусловлена кинетикой высвобождения эверолимуса из стента.

По причине малой выборки пациентов, в крови которых проводилось исследование содержания MMPs, мы не ставили перед собой задачу оценить вклад

выявленного снижения концентрации ММР-2 перед КС при увеличении дозы аторвастатина до 80 мг/сут для годового прогноза в отношении изучаемых эндоваскулярных событий.

В нашем исследовании прогностической значимости традиционных факторов риска ИБС в отношении развития изучаемых эндоваскулярных событий по данным КАГ через 12 месяцев после КС выявлено не было, что, по всей видимости, можно объяснить малочисленностью выделенных подгрупп пациентов.

Влияние высокой дозы аторвастатина на показатели клеточного иммунитета. Известно, что Т-рег являются основной субпопуляцией лимфоцитов, осуществляющей гомеостаз иммунной системы за счет супрессорной активности по отношению к другим клеткам, в том числе эффекторным Т-лимфоцитам [Mallat Z, 2009]. Т-рег, взаимодействуя с другими субпопуляциями лейкоцитов в очаге воспаления, оказывают выраженное противовоспалительное действие и антиатерогенное действие, что было продемонстрировано в экспериментальных моделях у животных [Taleb S, 2008; Zimmer J, 2008]. В нашем исследовании при увеличении дозы аторвастатина с 20 мг/сут до 80 мг/сут в течение 7 суток было выявлено статистически значимое повышение содержания Т-рег в периферической крови как в абсолютном значении: с 83,6 [56,2; 89,7] до 109,5 [86,7; 127,6] x 1000/мл ($p=0,07$), так и в процентном отношении от общего количества лимфоцитов: с 3,6 [2,4; 4,7] до 4,7 [3,0; 6,9] %, $p=0,01$. При этом размер других популяций лимфоцитов, а также популяций классических и неклассических моноцитов значимо не изменился.

Оценка уровня экспрессии рецепторов хемокинов показала снижение количества CCR5 на поверхности моноцитов с 13,4 [10,0; 22,0] до 10,0 [6,5; 12,4] MFI (средняя интенсивность флуоресценции клеток), $p=0,03$. Снижение экспрессии данных рецепторов может отражать подавление способности клеток к миграции в очаг воспаления, в том числе в АСБ. Медианы экспрессии моноцитами молекул CX3CR1 и CCR2 в течение недели снижались, но эти различия не отвечали критериям статистической значимости, $p>0,05$.

ВЫВОДЫ

1. Увеличение дозы аторвастатина с 20-40 мг/сут до 80 мг/сут у пациентов со стабильной стенокардией напряжения на протяжении 7 суток перед коронарным стентированием сопряжено со значимым снижением концентраций вчСРБ и ММР-2 в крови. Последующее уменьшение дозы аторвастатина с 80 мг/сут до 20-40 мг/сут у пациентов, перенесших плановое коронарное стентирование, сопряжено со значимым повышением содержания вчСРБ в крови в течение последующих 3 месяцев наблюдения.
2. Увеличение дозы аторвастатина с 20-40 мг/сут до 80 мг/сут в течение 7 суток приводит к существенному снижению содержания общего холестерина и ХС ЛПНП в крови больных хронической ИБС.
3. Увеличение дозы аторвастатина с 20-40 мг/сут до 80 мг/сут в течение 3 месяцев сопряжено со значимым повышением содержания глюкозы в крови больных хронической ИБС, перенесших коронарное стентирование.
4. Значение концентрации вчСРБ в крови $\geq 2,5$ мг/л непосредственно перед коронарным стентированием сопряжено с повышенной вероятностью прогрессирования атеросклероза коронарных артерий и необходимостью повторной реваскуляризации миокарда в течение года после вмешательства у больных хронической ИБС.
5. Пациенты с хронической ИБС, в крови которых содержание вчСРБ через 1 месяц после коронарного стентирования превышает предпроцедурную концентрацию вчСРБ на 0,9 мг/л и более, имеют повышенный риск рестеноза в течение года после вмешательства.
6. У пациентов со стабильной стенокардией напряжения увеличение дозы аторвастатина с 20 мг/сут до 80 мг/сут в течение одной недели приводит к значимому повышению количества циркулирующих в крови регуляторных Т-лимфоцитов и снижению уровня экспрессии рецепторов CCR5 на поверхности моноцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения годового ангиографического прогноза после коронарного стентирования у больных стабильной ИБС целесообразно определять содержание вчСРБ в крови до проведения вмешательства и через месяц после него.

2. Пациентам со стабильной стенокардией напряжения, имеющим показания для планового коронарного стентирования, в случае значения предпроцедурной концентрации вчСРБ в крови $\geq 2,5$ мг/л рекомендовано увеличение стандартной дозы аторвастатина до его максимальной суточной дозы в течение 7 суток в качестве медикаментозной подготовки к вмешательству.

3. Результаты настоящей работы могут послужить основой для последующих перспективных исследований и ориентиром для разработки алгоритма медикаментозного ведения пациентов до и после коронарного стентирования.

4. Выявление возможности быстрого повышения содержания в крови регуляторных Т-лимфоцитов и снижения экспрессии CCR5 моноцитами на фоне интенсивной терапии аторвастатином является весьма актуальным для углубления представлений об антиатерогенном действии статинов. Рекомендуется проведение дальнейших исследований для определения роли указанной лимфоцитарной субпопуляции и хемокинового рецептора в отношении ангиографического прогноза при коронарном стентировании.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. «Atherosclerosis progression is more frequent cause of repeat revascularisations than restenosis after the implantation of sirolimus-eluting coronary stents» // В кн: Abstracts of EuroPCR 2014 (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions). Paris. – 2014. – p. 33 (Соавт. Provatorov S., Potekhina A., Masenko V., Noyeva Y., Zharova Y., Merkulov Y., Samko A.)
2. «An increase of concentration of matrix metalloproteinase-9 in the blood after coronary stenting lasts much longer than the increase of other markers of inflammation» // В кн: Abstracts of EuroPCR 2015 (European Association of Percutaneous Cardiovascular

Interventions). Paris. – 2015. – p. 28 (Соавт. Provatorov S., Merkulov E., Potekhina A., Samko A., Masenko V., Noyeva E., Zharova E.)

3. «Анализ причин повторных реваскуляризации у пациентов со стабильной стенокардией, перенесших плановое стентирование коронарных артерий» // В кн: Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология 2016: итоги и перспективы». Материалы конференции. Москва. - 2016. - С. 5 (Соавт. Проваторов С.И., Ромасов И.В., Тенгизов Х.А., Самко А.Н., Жарова Е.А., Ноева Е.А., Потехина А.В.)

4. «Влияние высоких доз аторвастатина у пациентов со стабильной стенокардией на содержание регуляторных Т-лимфоцитов в крови» // В кн: Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология 2016: итоги и перспективы». Материалы конференции. Москва. - 2016. - С. 9 (Соавт. Арефьева Т.И., Потехина А.В., Осокина А.К., Ромасов И.В., Ноева Е.А., Жарова Е.А., Проваторов С.И.)

5. «Влияние терапии высокими дозами аторвастатина на протяжении недели у пациентов со стабильной стенокардией на концентрацию в крови высокочувствительного С-реактивного белка» // В кн: Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология 2016: итоги и перспективы». Материалы конференции. Москва. - 2016. - С. 10 (Соавт. Потехина А.В., Ромасов И.В., Осокина А.К., Жарова Е.А., Ноева Е.А., Проваторов С.И.)

6. «Высокоинтенсивная терапия аторвастатином у больных ишемической болезнью сердца» // Кардиологический вестник. – 2016. Т. XI. - № 3. – С. 108 – 115 (Соавт. Потехина А.В., Арефьева Т.И., Ноева Е.А., Жарова Е.А., Проваторов С.И.)

7. «Влияние аторвастатина на субпопуляционный состав Т-лимфоцитов крови у пациентов со стабильной стенокардией напряжения» // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. –№ 4. – С. 30 – 39 (Соавт. Потехина А.В., Арефьева Т.И., Рулева Н.Ю., Филатова А.Ю., Щинова А.М., Осокина А.К., Ноева Е.А., Жарова Е.А., Проваторов С.И.)

8. «Выраженность противовоспалительного действия и безопасность применения высокоинтенсивной терапии аторвастатином при стентировании коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией напряжения» // Евразийский кардиологический журнал. – №3/2017. - Тезисы V юбилейного Евразийского

конгресса кардиологов. – 2017. – С. 109 (Соавт. Филатова А.Ю., Потехина А.В., Щинова А.М., Осокина А.К., Ромасов И.В., Жарова Е.А., Ноева Е.А., Самко А.Н., Арефьева Т.И., Проваторов С.И.)

9. «Influence of short-term intensive atorvastatin therapy on lymphocyte and monocyte subpopulations and ccr2, ccr5, cx3cr1 and tlr4 expression in blood of patients with stable angina» // *Atherosclerosis*. — 2017. — Vol. 263. — P. e112–e113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.360> (Соавт. Filatova A., Shchinova A., Osokina A., Potekhina A., Ruleva N., Radukhina N., Noeva E., Provatorov S., Arefieva T., Martyniuk T.)

10. «Повторные реваскуляризации после планового стентирования: анализ структуры вмешательств и предрасполагающих факторов» // В кн: Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология 2017: лечить не болезнь, а больного». Материалы конференции. Москва. - 2017. - С. 50 (Соавт. Проваторов С.И., Ромасов И.В., Потехина А.В., Осокина А.К., Филатова А.Ю., Ноева Е.А., Меркулов Е.В., Самко А.Н.)

11. «Прогностическая значимость снижения концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в крови на фоне интенсивной терапии atorvastatinом в отношении прогрессии коронарного атеросклероза после стентирования коронарных артерий» // В кн: Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». Материалы конференции. Санкт-Петербург. - 2017. - С. 529 (Соавт. Филатова А.Ю., Потехина А.В., Щинова А.М., Осокина А.К., Ромасов И.В., Жарова Е.А., Ноева Е.А., Самко А.Н., Арефьева Т.И., Проваторов С.И.)

12. «Снижение концентрации вчСРБ на фоне интенсивной терапии статинами перед коронарным стентированием: возможная связь с последующим прогрессированием атеросклероза» // *Терапевтический архив* (принята в печать). (Соавт. Щинова А.М., Филатова А.Ю., Потехина А.В., Осокина А.К., Ромасов И.В., Жарова Е.А., Ноева Е.А., Самко А.Н., Масенко В.П., Арефьева Т.И., Проваторов С.И.)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АС – атеросклероз

АСБ - атеросклеротическая бляшка

ИБС - ишемическая болезнь сердца

КА – коронарная артерия

КАГ - коронароангиография

КС – коронарное стентирование

КФК - креатинфосфокиназа

ОА - огибающая артерия

ПКА - правая коронарная артерия

ПНА - передняя нисходящая артерия

СЛП – стент с лекарственным покрытием

СРБ - С-реактивный белок, вчСРБ - С-реактивный белок, измеренный высокочувствительным методом

Т-рег - регуляторные Т-лимфоциты

ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ЭКГ - электрокардиограмма

CX3CL1 - chemokine (C-X3-C motif) ligand 1, фракталкин

ICAM-1 – InterCellularAdhesionMolecule-1 – молекула межклеточной адгезии 1

ММР - matrix metalloproteinase, матриксная металлопротеиназа

ММРs – matrix metalloproteinases, матриксные металлопротеиназы

RANTES - Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted – хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации, по номенклатуре хемокинов - CCL5 - chemokine (C-C motif) ligand 5

ТИМР - tissue inhibitor of metalloproteinases, тканевой ингибитор металлопротеиназ

VCAM-1 – VascularCellularAdhesionMolecule – 1 – сосудистая молекула клеточной адгезии 1