

12. Albuquerque L.C., Narvaes L.B., Maciel A.A. et al. Intraplaque hemorrhage assessed by high-resolution magnetic resonance imaging and C-reactive protein in carotid atherosclerosis // J. Vasc. Surg. – 2007. – Vol. 46, No. 6. – P. 1130–1137.
13. Bonati L.H., Ederle J., Dobson J. et al. Length of carotid stenosis predicts peri-procedural stroke or death and restenosis in patients randomized to endovascular treatment or endarterectomy // Int. J. Stroke. – 2013. – P. 1–9.

Поступила 08.12.2013

### Сведения об авторах

**Фролов Алексей Витальевич**, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории нейро-сосудистой патологии ФГБУ “НИИ комплексных проблем сердеч-

но-сосудистых заболеваний” СО РАМН, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” Минздрава России.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: kjerne@yandex.ru

**Барбараш Ольга Леонидовна**, докт. мед. наук, профессор, директор ФГБУ “НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний” СО РАМН, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” Минздрава России.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

УДК 616-005.1-08:616.132.2:616-089.819.1

## ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ СО СТЕНТИРОВАНИЕМ

Е.А. Фадеева, Е.Ф. Котовщикова, А.А. Ефремушкина

ГБОУ ВПО “Алтайский государственный медицинский университет” Минздрава России, Барнаул

E-mail: Akimceva@yandex.ru

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST SEGMENT ELEVATION AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION WITH STENTING

E.A. Fadeeva, E.F. Kotovshchikova, A.A. Efremushkina

Altai State Medical University, Barnaul

Цель работы: установить особенности нарушения функции эндотелия и системы гемостаза у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с элевацией сегмента ST (n=158) после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) со стентированием и постановкой голометаллического стента в инфаркт-зависимую артерию (ИЗА) и определить возможные предикторы развития осложнений в виде тромбоза и рестеноза стентов. Всем пациентам исходно (на 5–7-е сутки после стентирования) проводилось исследование маркеров системы гемостаза и путем определения количественного уровня молекул межклеточной адгезии (ММА): sVCAM, sICAM, sP-selektine, sE-selektine изучение эндотелиальной дисфункции (ЭД). Критерием деления на группы послужило наличие повторных случаев ОКС вследствие рестеноза стента (РС) и тромбоза стента (ТС) по результатам коронароангиографии (КАГ) в течение 12 мес. наблюдения. В исследовании продемонстрирована возможная предикторная значимость маркеров ДЭ: sICAM-1, sVCAM-1, sP-селектина для развития осложнений в виде повторного ОКС после стентирования, для развития осложнений в виде ТС – sP-селектина. Выявленные нарушения в системе гемостаза, характеризующиеся повышенной функциональной активностью тромбоцитов на АДФ-индуктор на фоне двойной антитромбоцитарной терапии (2АТТ), обусловленные резистентностью к клопидогрелю, являются предиктором развития осложнений в виде ТС у пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST после ЧКВ. Установлена прямая корреляционная связь между sP-селектином и АДФ-агрегацией тромбоцитов, возможно, свидетельствующая о важной роли воспаления в развитии резистентности к антиагрегантным препаратам.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, рестеноз стента, тромбоз стента, гемостаз, молекулы межклеточной адгезии, острый коронарный синдром.

The aim of this study was to determine the features of endothelial dysfunction and hemostasis in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (n=158) after percutaneous coronary intervention (PCI) with bare metal stents stenting of the infarct-related artery and to identify possible predictors of the complications such as thrombosis and stent restenosis. At baseline (5–7 days after stenting), all patients underwent the examination of the hemostasis system markers and the evaluation of the endothelial dysfunction via quantifying the levels of the intercellular adhesion molecules: sVCAM, sICAM, sP-selektine, and sE-selektine. The criterion for the assignment of patients into groups was the presence of repeated cases

of acute coronary syndrome due to in-stent restenosis and stent thrombosis according to the results of coronary angiography within 12-month follow-up. The study demonstrated the potential predictive values of (i) endothelial dysfunction markers (sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectine) for the prediction of the development of complications such as recurrent acute coronary syndrome after stenting and (ii) sP-selectin for the prediction of stent thrombosis. The identified hemostatic disorders were characterized by an increased ADP-induced platelet response in the presence of dual antiplatelet therapy (2ATT) and were caused by resistance to clopidogrel; the presence of the identified hemostatic disorders predicted the development of the complications such as stent thrombosis in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome after PCI. The study showed direct correlation between sP-selectin and ADP-induced platelet aggregation suggesting the important role of inflammation in the development of resistance to antiplatelet drugs.

**Key words:** endothelial dysfunction, stent restenosis, stent thrombosis, hemostasis, intercellular adhesion molecules, acute coronary syndrome.

## Введение

Рестеноз и тромбоз внутри стента являются важными осложнениями после стентирования [32], одной из актуальных проблем в кардиологии [3]. РС выявляется у 10–40% пациентов, ТС – у 0,87–2,20%, как правило, в течение года после постановки стента [2]. В связи с этим в литературе активно обсуждаются факторы, способствующие развитию данных видов осложнений, и большая ее часть посвящена изучению влияния СД и ангиографических характеристик. Хорошо известно, что СД является важным фактором риска развития РС, ТС и смерти после ЧКВ [18], а ангиографическая характеристика – многосудистый характер поражения – встречается у 40–67% пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и в течение года после первичного ЧКВ позволяет относить этих пациентов к группе высокого риска развития значимых сердечно-сосудистых событий [10].

Роль маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) как прогностических в развитии осложнений ОКС [26] также заслуживает внимания, в частности, роль ММА в формировании РС у больных ОКС [8, 9, 28]. Ключевым моментом в клинической манифестации ОКС является воспалительный процесс, опосредованный участием ММА [16, 24], которые высвобождаются в ответ на повреждение сосудистой стенки и играют важную роль в инициировании рестеноза стента [31].

Предикторная роль изменений со стороны системы гемостаза, как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного его звена [2, 5] для развития осложнений после стентирования, также не является исключением для обсуждения. Хорошо известно, что адгезия и агрегация тромбоцитов – основные механизмы тромбообразования при ОКС [29], а повышенная агрегация тромбоцитов до ЧКВ ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Актуальным является вопрос изучения резистентности к основным дезагрегантным препаратам как предиктора осложнений ОКС [1]. Резистентность к клопидогрелю чаще имеет место у больных ОКС с подъемом сегмента ST и находится в пределах 25%, а также ассоциируется с повышением АДФ в крови [22]. В литературе активно обсуждается взаимосвязь между процессом неспецифического воспаления и активацией тромбоцитов, способной повлиять на чувствительность к антитромбоцитарным препаратам [4].

Цель исследования: установить особенности нарушения функции эндотелия, системы гемостаза у пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST после ЧКВ со стентированием и определить возможные предикторы развития осложнений в виде тромбоза и рестеноза стентов.

## Материал и методы

На базе КГБУЗ “Алтайский краевой кардиологический диспансер” было обследовано 158 пациентов в возрасте от 30 до 69 лет (средний возраст  $M \pm m$  составил  $52,47 \pm 12,22$  лет). В исследование были включены пациенты, соответствующие критериям включения и исключения и подписавшие информированное согласие пациента, одобренное этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета. Критерии для включения пациентов в исследование: наличие клинически ОКС (не более 12 ч с момента поступления) с элевацией сегмента ST, выполненная процедура первичного ЧКВ с коронарным стентированием и установкой голометаллического стента в ИЗА, фаза ремиссии при наличии хронических заболеваний, возраст от 30 до 69, отсутствие психических заболеваний в анамнезе. Критерии исключения: возраст до 30 и старше 69 лет, запланированное АКШ, обострение хронических заболеваний, злокачественные новообразования, системные и психические заболевания в анамнезе. Сопутствующий СД 2-го типа имел место у 35 (22,15%), а АГ I–III степени – у 102 пациентов (64,55%). Курили на момент исследования 78 (48,73%), а отягощенный наследственный анамнез имели 54 пациента (34,17%). С ПИКС в анамнезе было 33 пациента (20,88%), а у 9 пациентов (5,69%) выявлено ранее перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Период наблюдения составил 12 мес. от момента включения в исследование, что позволило сформировать 3 группы для выявления предикторов развития повторных ОКС в результате РС и ТС у пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST. При наличии клиники повторной ишемии по результатам коронароангиографии (КАГ) за РС принимали сужение в теле стента более чем на 50% от должного диаметра сосуда, за ТС – отсутствие антеградного кровотока (TIMI 0) ниже целевого сегмента. РС развивался в среднем через 6–8 мес. после стентирования. Все случаи ТС были отнесены к острым и подострым формам, согласно общепринятой классификации Academic Research Consortium (ARC) [17]. В первую группу вошли 36 пациентов с развитием РС, во вторую группу с ТС – 20 пациентов, в третью группу – 100 пациентов без развития осложнений после стентирования.

На госпитальном этапе больные получали стандартную коронароактивную терапию, двойную антиагрегантную терапию (2АТТ) (аспирин 150 мг+клопидогрель 75 мг). Нагрузочная доза клопидогреля до ЧКВ составляла 300 мг. На амбулаторном этапе ведения пациенты также были сопоставимы по принимаемой ими терапии.

В первые сутки у всех пациентов с помощью КАГ на ангиокомплексах "Integris 3000" (Philips, Голландия) и "Advantx" (General Electric, США) была определена степень поражения коронарного русла, после чего проводилось ЧКВ – ангиопластика с постановкой металлических стентов без покрытия ("Sinus Stent", Новосибирск, Россия). На 5–7-е сутки госпитализации у всех пациентов исследовались параметры системы гемостаза и маркеры ЭД. Маркеры ДЭ исследовались с помощью реагентов фирмы Bender Medsystems, GmbH (Austria) на иммуноферментном анализаторе EL\*800 фирмы Bio Tek.

Резистентность к клопидогрелю в нашем исследовании определялась методом оптической агрегатометрии на агрегометре CHRONO-LOG-490 и "Биола ЛА-230" путем оценки функциональной активности под действием индуктора агрегации АДФ в концентрации  $2 \cdot 10^{-5}$  М. Повышенная функциональная активность тромбоцитов определялась как снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов <30% от исходного уровня агрегации. Для определения нормальных параметров системы гемостаза нами было обследовано 60 практически здоровых людей, средний возраст –  $52,2 \pm 1,3$  года. Для определения нормальных значений маркеров ЭД было обследовано 30 практически здоровых людей, средний возраст –  $53,5 \pm 1,1$  года. Средние нормативные значения: sVCAM-1 –  $456,15 (376,95; 580,75)$  нг/мл; sICAM-1 –  $387,38 (342,21; 542,50)$  нг/мл; sE-селектин –  $45,10 (36,76; 48,56)$  нг/мл; sP-селектин –  $143,20 (129,27; 179,21)$  нг/мл.

Результаты исследований, приведенные в статье, проведены с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.1 и MICROSOFT OFFICE XL. Использовались как методы параметрического, так и непараметрического анализа. Для признаков с нормальным распределением использовалось среднее (M), стандартное отклонение (s) и стандартная ошибка (m); для признаков с распределением, отличным от нормального, указывалась медиана (Me) с указанием межквартильного размаха – 25 и 75-й процентилей (Q25–Q75). Сравнение количественных признаков для нескольких независимых групп осуществлялось с помощью критерия Крускала–Уоллиса, при наличии различия между группами проводилось попарное сравнение с помощью критерия Ньюмена–Кейсла; сравнение качественных признаков – с использованием таблиц сопряженности  $2 \times 2$  по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера; для оценки силы корреляционной связи использовался коэффициент Спирмена; для оценки влияния признака применялся однофакторный анализ с определением ОШ и 95%-го доверительного интервала – ОШ (95%ДИ); различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При сравнении групп по клинико-анамнестическим характеристикам у пациентов I группы по сравнению с III группой достоверно чаще встречался СД 2-го типа ( $p=0,016$ ) и многососудистое поражение ( $p=0,026$ ). Таким образом, наличие СД увеличивало риск развития ОКС вследствие РС в 3,11 раз – ОШ (95%ДИ)= $3,11 (1,189; 8,138)$ ;  $p=0,020$ , а многососудистое поражение – в 2,38 раз – ОШ

(95%ДИ)= $2,38 (1,095; 5,185)$ ;  $p=0,028$ .

При анализе уровня маркеров ДЭ (sVCAM, sICAM, sE-селектин, sP-селектин) в изучаемых группах больных было установлено статистически достоверное отличие от величин группы сравнения в сторону повышения их уровня. При сравнении показателей ММА в исследуемых группах статистически значимые различия получены в отношении sICAM-1, sVCAM-1, sP-селектин. Так, медианы показателей sICAM-1 и sVCAM-1 были выше в группах с развитием осложнений после стентирования по сравнению с группой III без развития осложнений ( $p_1-p_3 < 0,05$ ;  $p_2-p_3 < 0,05$ ). Уровни молекул sP-селектина достоверно различались между изучаемыми группами и были самыми высокими в группе II с развитием ТС ( $p_1-p_2 < 0,05$ ,  $p_2-p_3 < 0,01$ ;  $p_1-p_3 < 0,05$ ).

При исследовании коагуляционного звена системы гемостаза фибриноген и РФМК были выше у пациентов ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). С гиперфибриногемией в I группе было 16 (44,4%) пациентов, во II группе – у 9 пациентов (45%), в III группе – у 34 пациентов (34%). Тромбинемия имела место у 30 пациентов I группы (83,3%), 18 пациентов (90%) II группы, 76 пациентов III группы (76%).

При анализе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в исследуемых группах на фоне приема 2АТТ выявлено снижение агрегации тромбоцитов на АДФ-индуктор, адреналин и коллаген по сравнению с группой сравнения. АДФ – агрегация тромбоцитов достоверно выше в группе с развитием осложнений в виде ТС ( $p_2-p_3=0,032$ ) по сравнению с группой без развития осложнений. Кроме того, нами была получена положительная достоверная корреляционная связь уровня агрегации на АДФ-индуктор с маркером эндотелиоза P-селектином ( $r=0,72$ ;  $p < 0,05$ ). Спонтанная агрегация тромбоцитов, агрегация на ристомин, фактор Виллебранда достоверно выше в основных группах, чем в группе сравнения.

Резистентность к клопидогрелю была выявлена у 31 пациента (19,62%), у 10 (I группа) из этих пациентов в течение года наблюдения развился ТС, у 11 (II группа) – РС, а у 10 (III группа) пациентов повторные клинические события не выявлялись (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Таким образом, резистентность к клопидогрелю в нашем исследовании увеличивала риск ТС в 8,09 раз – ОШ (95%ДИ)= $8,09 (2,754; 23,762)$ ;  $p=0,0001$ , риск РС в 3,56 раз – ОШ (95%ДИ)= $3,56 (1,382; 9,170)$ ;  $p=0,008$ .

## Обсуждение

В нашем исследовании из клинических факторов прогностическую значимость для развития осложнений в течение года после стентирования продемонстрировали наличие СД и часто сопутствующий ему многососудистый характер поражения коронарного русла. Так, по данным крупного мета-анализа из 6 исследований, у пациентов после ЧКВ со стентированием СД рассматривался как независимый предиктор развития РС [21]. А в небольшом исследовании [27] было показано, что пациенты с СД по сравнению с пациентами без СД имеют более высокие маркеры воспаления (CRP, P-селектин, ICAM-1) до и, еще больше, после ЧКВ (самый высокий уровень через

Таблица 1

**Сравнительная характеристика исследуемых групп больных ОКС по исходным клиническим критериям**

Показатели	I группа (n=36)	II группа (n=20)	III группа (n=100)	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub>	p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub>	p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub>
Наличие СД 2-го типа, n (%)	10 (27,8%)	3 (15%)	11 (11%)	0,339	0,016*	0,70
Курильщики, n (%)	19 (52,8%)	14 (70%)	44 (44%)	0,331	0,365	0,06
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (72,2%)	14 (70%)	60 (60%)	0,894	0,192	0,556
Отягощенная наследственность, n (%)	14 (38,9)	9 (45%)	31 (31%)	0,871	0,388	0,340
Многососудистое поражение, n (%)	21 (58,3%)	10 (50%)	37 (37%)	0,547	0,026*	0,276
Возраст	53,35±10,07	52,29±8,45	52,55±10,59	0,902	0,745	0,915
Мужчины, n (%)	30 (83,3%)	15 (75%)	74 (74%)	0,688	0,366	0,852
Женщины, n (%)	6 (16,7%)	5 (25%)	26 (26%)	0,688	0,366	0,852

Таблица 2

**Маркеры ДЭ у пациентов ОКС с элевацией ST, определяемые после ЧКВ на 5–7-е сутки**

Маркеры	I группа (n=36)	II группа (n=20)	III группа (n=100)	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub>	p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub>	p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub>
sICAM-1, нг/мл	1176,450 (995,425; 1360,20)	1171,30 (661,53; 1478,00)	798,25 (573,62; 922,40)	>0,05	<0,05	<0,05
sVCAM-1, нг/мл	907,150 (767,20; 1343,65)	835,62 (725,25; 1143,85)	707,85 (623,65; 805,10)	>0,05	<0,05	<0,05
sE-селектин, нг/мл	78,63 (52,53; 96,055)	57,032 (46,13; 78,275)	72,235 (52,295; 88,165)	>0,05	>0,05	>0,05
sP-селектин, нг/мл	227,35 (211,75; 251,05)	263,36 (223,93; 291,89)	197,86 (164,0; 228,30)	<0,05	<0,05	<0,01

Таблица 3

**Показатели системы гемостаза у пациентов ОКС с элевацией ST, определяемые после ЧКВ на 5–7-е сутки**

Показатели гемостаза M±m	I группа (n=36)	II группа (n=20)	III группа (n=100)	Группа сравнения (n=60)
АПТВ, с	38,7±0,4	37,28±2,68	38,13±2,54	37,97±2,85
Протромбиновое время, с	14,3±0,1	14,29±1,38	14,31±1,38	14,03±1,67
Тромбиновое время, с	15,0±0,1	14,3±1,14	14,45±1,48	14,64±1,42
Фибриноген, г/л	2,9±0,1#	3,82±0,89#	3,85±0,88#	3,62±0,91
Антитромбин III, %	99,9±1,2	109,19±3,67	110,0±2,85	107,57±3,52
Резистентность фактора Va к протеину C, НО	1,10±0,02	1,11±0,19	1,069±0,21	1,09±0,19
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	7,3±0,3	8,12±2,02	8,23±3,46	8,15±1,79
Количество тромбоцитов в крови, x10 <sup>9</sup> /л	232,1±3,7	234,14±2,93	236,64±9,19	234,9±7,46
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	12,4±1,4*	19,39±1,09*	20,24±1,17*	18,03±1,0
Агрегация тромбоцитов с АДФ (1x10 <sup>-5</sup> М), %	67,4±1,6*	47,66±2,97***	53,6±4,6*	41,47±1,73
Агрегация тромбоцитов с адреналином (10 мкг/мл), %	71,0±3,7*	30,66±3,0*	31,03±4,66*	25,36±2,34
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (20 мкг/мл), %	66,5±1,7*	40,30±2,43*	41,96±3,56*	34,28±2,43
Агрегация тромбоцитов с ристомидином (0,17 мг/мл), %	80,1±4,3*	84,07±0,9*	86,2±1,2*	83,6±1,1
Фактор Виллебранда в плазме, %	102,9±1,5*	126,6±5,0*	138,5±6,4*	123,6±5,6
Растворимый фибрин в плазме, мг/100 мл	3,0±0,1*	7,34±1,72*	7,55±1,67*	6,76±1,58

Примечание: достоверность различий между группой сравнения (p<sub>1</sub>) и p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub> (p<0,05); \* – достоверность между p<sub>1</sub> и p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub> (p<0,01); \*\* – достоверность различий между p<sub>2</sub>-p<sub>3</sub> <0,01.

48 ч). Несмотря на то что риск развития ТС у пациентов с СД также высок по литературным данным, в нашем исследовании данное обстоятельство не нашло отражения, что, возможно, связано с небольшой выборкой пациентов.

Наше исследование еще раз подтверждает литературные данные о предикторной значимости некоторых ММА: sICAM-1 для развития повторного ОКС, в том числе после стентирования [20], VCAM-1 для развития РС [14, 30], sVCAM-1 и sICAM-1 для развития ТС [23]. Особого внимания заслуживает тромбовоспалительный маркер sP-селектин, принимающий участие как в процессе воспаления, так и в гемостазе. К выводу о том, что sP-селектин можно

использовать не только для оценки риска развития ОКС, но также и для оценки риска развития осложнений после ЧКВ, ранее уже приходили ряд авторов [7, 11, 19].

Согласно литературным данным, повышенная активность тромбоцитов в 3 раза повышает риск развития неблагоприятных клинических событий, а резистентность к клопидогрелю является одной из причин развития ранних ТС [1, 6, 15]. Данное обстоятельство нашло отражение в нашем исследовании, гиперреактивность тромбоцитов на АДФ-индуктор сохранялась после ЧКВ у больных ОКС с развитием осложнений в виде раннего ТС в дальнейшем. Полученные нами данные коррелируют с

исследованием S. Matetzky et al. [25], в котором был показан высокий процент осложнений (88%) и достоверно более высокий уровень АДФ-агрегации у пациентов ОКС с подъемом ST после ЧКВ с резистентностью к клопидогрелю; а также с исследованием [15], где резистентность к клопидогрелю была выявлена у 45% больных ТС.

Между процессом воспаления и гемостазом имеют место очень сложные взаимодействия [15], в которых тромбоциты играют центральную роль [13]. Адгезия, агрегация и дегрануляция тромбоцитов приводят к экспрессии P-селектина, при участии которого происходит взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами. Так, нами были получены данные о прямой взаимосвязи между АДФ-агрегацией тромбоцитов и P-селектина. Назначение же селективных антагонистов P2Y<sub>12</sub> пуринового рецептора к АДФ, в частности клопидогреля, подавляет экспрессию P-селектина. Поэтому существует мнение, что резистентность к антитромбоцитарным препаратам может быть частично опосредована системным воспалением [4, 12].

## Выводы

1. У пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST после ЧКВ со стентированием показана прогностическая значимость воспалительных маркеров – sICAM-1, sVCAM-1, sP-селектин – для развития осложнений в виде повторного ОКС после стентирования; для развития осложнений в виде ТС – sP-селектина.
2. У пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST после ЧКВ со стентированием выявлены нарушения в системе гемостаза, характеризующиеся тромбинемией, гиперфибриногемией и повышенной агрегацией тромбоцитов на АДФ-индуктор на фоне 2АТТ.
3. Повышенная функциональная активность тромбоцитов на АДФ-индуктор на фоне 2АТТ, обусловленная резистентностью к клопидогрелю, является предиктором развития осложнений в виде ТС у пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST после ЧКВ.
4. Установленная прямая корреляционная связь между маркером ЭД P-селектином и АДФ-агрегацией тромбоцитов у пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST после ЧКВ со стентированием свидетельствует, вероятно, о важной роли воспаления в развитии резистентности к антиагрегантным препаратам.

## Литература

1. Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ИБС // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – Т. 3. – С. 52–59.
2. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко В.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры // Рос. кардиологический журнал. – 2012. – № 6(98). – С. 91–95.
3. Буза В.В., Карпов Ю.А., Самко А.Н. Отдаленные результаты коронарного стентирования: роль антиагрегантной терапии // Рус. мед. журнал. – 2008. – № 21. – С. 1419–1422.
4. Бурячковская Л.И., Сумароков А.Б., Учитель И.А. и др. Противовоспалительное действие клопидогреля при атеросклерозе // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. –

2011. – № 7(6). – С. 677–684.
5. Добровольский А.Б., Титаева Е.В. Коагулологические факторы риска тромбозов и лабораторный контроль антикоагулянтной терапии // Атеротромбоз. – 2009. – № 1. – С. 2–13.
6. Лишневецкая В.Ю. Антитромбоцитарная терапия – современные аспекты // Газета “Новости медицины и фармации”. – 2009.
7. Мазеев А.А., Наймушин Я.А., Хаспекова С.Г. Фактор Виллебранда и растворимый P-селектин у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при лечении антагонистом гликопротеинов IIb/IIIa эптифибатином // Кардиология. – 2007. – № 6. – С. 4–9.
8. Нестеров Д.В. Маркеры воспаления в оценке риска развития рестеноза // Вестник РГМУ / Прил. Материалы III Международной XII Всерос. Пироговск. студ. научн. мед. конф. – 2008. – № 2. – С. 42.
9. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 5. – С. 15–19.
10. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Кротиков Ю.В. и др. Множественное стентирование в сравнении с этапной реваскуляризацией у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла // Интервенционная кардиология. – 2011/2012. – №27/28. – С. 11–17.
11. Шмидт Е.А., Бернс С.А., Клименкова А.В. и др. Прогностические факторы неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных ОКС // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2008. – № 14. – С. 19.
12. Aksu K., Donmez, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management // Curr. Pharm. Des. – 2012. – Vol. 18(11). – P. 1478–1493.
13. Antoniadou C., Bakogiannis C., Tousoulis D. et al. Activation of platelets in atherosclerosis-related low-grade inflammation // Inflamm. Objectives of Drug Allergy. – 2010. – Vol. 9(5). – P. 334–345.
14. Bayata S., Arçkan E., Yeoil M. et al. An important role for VCAM-1, but not for ICAM-1 in restenosis following coronary stent implantation // Coron. Artery Dis. – 2007. – Vol. 18(2). – P. 117–123.
15. Clamroth R., Hoffman S., Andersen D. et al. Clopidogrel resistance and aspirin-resistance – a cause of coronary stent thrombosis? // Am. Soc. Hematology. – 2004. – Vol. 104. – P. 4070.
16. Corti R., Hutter R., Badimon J.J. et al. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis // J. Thrombosis and Thrombolysis. – 2004. – Vol. 17(1). – P. 35–44.
17. Cutlip D.E., Windecker S., Mehran R. Clinical End points in Coronary Stent Trials / A Case for Standardized Definitions // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 2344–2351.
18. Dibra A., Kastrati A., Mehilli J. et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 663–670.
19. Donahoe S.M. Related Searches: acute coronary syndromes, diabetes mellitus, mortality, non-ST-segment elevation mi, ST-segment elevation mi, TIMI, unstable angina // JAMA. – 2007. – Vol. 298. – P. 765–775.
20. Doo Y.C., Han S.J., Park W.J. et al. The relationship between C-reactive protein and circulating cell adhesion molecules in patients with unstable angina undergoing coronary intervention and their clinical implications // Clin. Cardiol. – 2005. – Vol. 28(1). – P. 47–51.
21. Gilbert J., Raboud J., Zinman B. Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary

angioplasty stenting // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 990–994.

22. Hobicoglu G.F., Norgaz T., Aksu H. et al. High frequency of aspirin resistance in patient with acute coronary syndrome // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 207, No. 1. – P. 59–64.

23. Jin C., Lu L., Zhu Z.B. et al. Increases in serum vWF and sVCAM-1 levels associated with late or very late angiographic stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents // *Coron. Artery Dis.* – 2010. – Vol. 21, No. 5. – P. 273–277.

24. Kher N.K., Marsh J.D. Pathobiology of atherosclerosis – a brief review // *Sem. Thrombosis and Hemostasis*. – 2004. – Vol. 30(6). – P. 665–672.

25. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 3171–3175.

26. Niccoli G., Lanza G., Spaziani C. et al. Baseline systemic inflammatory status and no-reflow phenomenon after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction // *Internat. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 117. – P. 306–331.

27. Paiva M.S., Serrano C.V., Nicolau J.C. et al. Differences in the inflammatory response in patients with and without diabetes after coronary stenting // *J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 21(5). – P. 403–409.

28. Prasad K. Is there a role of statins in reducing / preventing Post-PCI Restenosis? // *Cardiovasc. Ther.* – 2013. – Vol. 31(1). – P. 12–26.

29. Wang Y., Andrews M., Yang Y. et al. Platelets in thrombosis and hemostasis: the old theme with new mechanisms // *Cardiovasc. Disord. Drug Hematology Goal.* – 2012. – Vol. 12(2). – P. 126–132.

30. Wexberg P., Jordanova N., Strehblow C. et al. Time course of prothrombotic and proinflammatory substance release after intracoronary stent implantation // *Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 99. – P. 739–748.

31. Wildgruber M., Weiss W., Berger H. et al. Early endothelial and haematological response to cryoplasty compared with balloon angioplasty of the superficial femoral artery—a pilot study // *J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43(3). – P. 131–139.

32. Zhou X.C., Huang R.C., Zhang B. et al. Inflammation inhibitory effects of sirolimus and paclitaxel on the stent interleukin-1 $\beta$ -induced coronary artery stent restenosis in pigs // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2010. – Vol. 123(17). – P. 2405–2409.

Поступила 11.03.2014

### Сведения об авторах

**Фадеева Елена Александровна**, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

Адрес: 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, 51.

E-mail: Akimceva@yandex.ru

**Котовщикова Елена Федоровна**, докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

Адрес: 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, 51.

E-mail: Kotov-L@mail.ru

**Ефремушкина Анна Александровна**, докт. мед. наук, профессор кафедры терапии и семейной медицины факультета усовершенствования врачей и последипломной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, главный кардиолог Алтайского края.

Адрес: 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, 46.

E-mail: sunsun3@yandex.ru

УДК 616-01

## ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ПРОЦЕССА ВОСПАЛЕНИЯ В ПЛЕВРЕ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ш.Д. Ахмедов, А.В. Петенко, А.А. Лежнев

ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

E-mail: shamil@cardio.tsu.ru

## EVALUATION OF INFLAMMATORY PROCESSES IN THE PLEURA FOLLOWING CARDIAC SURGERY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Sh.D. Ahmedov, A.V. Petenko, A.A. Lezhnev

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Накопление жидкости в плевральных полостях является одним из самых распространенных и полиэтиологических осложнений после кардиохирургических вмешательств; частота встречаемости данного состояния колеблется от 23 до 50%. Ведущую роль в развитии этого состояния играет процесс воспаления листков плевры. На сегодняшний день не существует лабораторного метода, позволяющего проводить качественную и количественную оценку выраженности воспаления плевры. Цель работы: изучить активность 9-изофермента матричной металло-