

# Влияние коронарной ангиопластики и стентирования на воспалительные биомаркеры у больных стабильной ишемической болезнью сердца

В. В. Тишко, В. В. Тыренко, А. Н. Шишкевич, И. Б. Олексюк, М. Е. Мешкова, Б. В. Сагун  
ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

## Абстракт

**Цель.** Целью нашего исследования было изучение влияния коронарной ангиопластики и стентирования на воспалительные биомаркеры у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материалы и методы.** В исследование было включено 54 пациента, которым были имплантированы 78 стентов с лекарственным покрытием (drug-eluting stents (DES)). В сыворотке крови пациента непосредственно до и через 24 часа после имплантации стента определяли: С-реактивный белок высокочувствительным методом (вчСРБ), С3 компонент комплемента, фибриноген, ферритин, гомоцистеин, а также провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли – альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-1- $\alpha$ , ИЛ-1- $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), эндотелин-1 (ЭТ-1).

**Результаты.** Медиана концентрации вчСРБ после коронарной ангиопластики и стентирования была достоверно выше, чем базовый уровень (2,26 (0,75–6,00) и 4,07 (2,14–6,13)  $p=0,029$ , соответственно, до и после стентирования). Имплантация стента приводила к увеличению медианы концентрации фибриногена с 3,43 (2,89–4,11) до 3,65 (3,33–4,20),  $p=0,035$ , и ферритина с 150,5 (71,8–233,0) до 199,2 (130,1–306,5),  $p=0,016$ . У 25% пациентов отмечались высокие базовые концентрации С3 компонента комплемента, гомоцистеина. Уровни С3 и гомоцистеина достоверно не изменялись после процедуры. Имплантации DES не сопровождалась изменением концентраций исследуемых цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1- $\alpha$ , ИЛ-1- $\beta$ , ИЛ-8, эндотелин-1), за исключением ИЛ-6 (2,38 (1,48–7,12) и 6,64 (2,98–9,58)  $p=0,007$ , соответственно, до и после имплантации). Между ИЛ-6 и вчСРБ была выявлена сильная положительная корреляционная связь ( $r=0,74$ ,  $p=0,01$ ), указывающая на увеличение уровня острофазового белка в ответ на стимуляцию воспалительным цитокином после стентирования.

**Выводы.** Коронарная ангиопластика и имплантация стентов с лекарственным покрытием сопровождалась увеличением воспалительных биомаркеров (вчСРБ, ИЛ-6, ферритин, фибриноген). Определение маркеров воспалительного ответа при DES-имплантации может быть полезным для выявления пациентов, склонных к высокому риску осложнений после реваскуляризации миокарда, а также для предупреждения ишемических событий в отдаленном периоде.

**Ключевые слова:** чрескожная коронарная ангиопластика, биомаркеры воспаления, С-реактивный белок, ишемическая болезнь сердца, цитокины, стенты с лекарственным покрытием.

## The influence of coronary angioplasty and stenting on inflammatory biomarkers in Coronary Heart Disease patients

V. V. Tishko, V. V. Tyrenko, A. N. Shishkevich, I. B. Oleksyuk, M. E. Meshkova, B. V. Sagun  
Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

## Abstract

**Aim.** The objective of our study was to evaluate the impact of coronary angioplasty and stenting on inflammatory biomarkers in stable CHD patients.

**Methods.** The study included 54 patients who were implanted with 78 drug-eluting stents (drug-eluting stents (DES)). Immediately before and 24 hours after implantation of the stent in the patient's serum were determined: C-reactive protein by highly sensitive method (hsCRP), complement component C3, fibrinogen, ferritin, homocysteine,

and the proinflammatory cytokines: tumor necrosis factor – alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1-alpha (IL-1- $\alpha$ ), IL-1- $\beta$ , IL-6, IL-8/NAP-1, endothelin-1 (ET-1).

**Results.** The median hsCRP concentration after stent implantation was significantly higher than baseline (2.26 (0.75-6.00) and 4.07 (2.14-6.13),  $p=0.029$ , respectively, before and after stenting). Increased median fibrinogen concentration with 3.43 (2.89-4.11) to 3.65 (3.33-4.20),  $p=0.035$  and ferritin with 150.5 (71.8-233.0) to 199.2 (130.1-306.5),  $p=0.016$ . About 25% of patients had high baseline concentrations of the complement component C3 and homocysteine. The levels of C3 and homocysteine weren't significantly changed after the procedure. DES implantations weren't accompanied by changes in the concentrations of these cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-8/NAP-1, ET-1), except for IL-6 (2.38 (1.48-7.12) and 6.64 (2.98-9.58)  $p=0.007$ , respectively, before and after implantation). Strong positive correlation was revealed between IL-6 and hsCRP ( $r=0.74$ ,  $p=0.01$ ), indicating an increase in levels of acute phase proteins in response to stimulation of inflammatory cytokine after coronary stenting.

**Conclusion.** Coronary angioplasty and DES implantation were accompanied by an increase of inflammatory biomarkers (hsCRP, IL-6, ferritin, fibrinogen). Determination of markers of the inflammatory response in DES implantation may be useful to identify patients prone to a higher risk of complications after myocardial revascularization, as well as for the prevention of ischemic events in the long term.

**Keywords:** angioplasty, balloon, coronary, C-reactive protein, coronary disease, cytokines, drug-eluting stents, inflammation biological markers.

## Введение

Внедрение чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) и стентирования в клиническую практику кардинально изменило стратегию лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Коронарное стентирование в значительной степени заменило баллонную ангиопластику в лечении стеноза коронарных артерий из-за лучших ангиографических результатов и снижения осложнений. Несмотря на широкое применение стентов с лекарственным покрытием (drug-eluting stents (DES)), рестеноз в стенте по-прежнему остается нерешенной проблемой. Эти стенты существенно снизили частоту рестеноза по сравнению с «голыми» металлическими стентами (bare-metal stents (BMS)), однако при ангиографическом исследовании он диагностируется у 7–13% пациентов и наряду с тромбозом стента является основным осложнением коронарного стентирования [1].

Имплантация стента, как инородного тела, в атеросклеротически измененный коронарный сосуд сопровождается повреждением эндотелиального слоя и приводит к освобождению провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и белков острой фазы. Экспериментальными исследованиями продемонстрировано, что локальное и системное воспаление играет ключевую роль в стимулировании неоинтимальной пролиферации и формировании рестеноза в стенте, а также в патогенезе тромбоза стента [2].

Были исследованы изменения маркеров воспалительного ответа после коронарной имплантации стентов с лекарственным покрытием с целью выявления пациентов, склонных к высокому риску осложнений после реваскуляризации миокарда.

## Материалы и методы

### Пациенты

В исследование было включено 54 пациента (51 мужчина) в возрасте до 70 лет (средний возраст  $59 \pm 10$  лет), которым было успешно имплантировано 78 стентов с лекарственным покрытием в клинике хирургии усовершенствования врачей №1 Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Критериями включения были стабильная стенокардия напряжения II и III функциональных классов в течение 6 месяцев и более, а также выраженный стеноз одной и более коронарных артерий (сужение просвета сосуда более чем на 70%). Из исследования были исключены пациенты с острым коронарным синдромом в течение 3 месяцев до ангиопластики. Критериями исключения также были: лечение противовоспалительными и иммуносупрессивными препаратами, за исключением аспирина; миокардит; анамнез или признаки неопластического или гематологического заболевания; сердечная недостаточность (III и IV функциональных классов); почечная и печеночная недостаточность; анамнез любого воспалительного заболевания в течение последних 6 месяцев. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Все пациенты в течение 2 дней перед коронарным стентированием получали лечение: клопидогрель по 75 мг и ацетилсалициловую кислоту по 100 мг в сутки. После имплантации стента пациентам был рекомендован прием: клопидогрель по 75 мг и аспирин по 100 мг ежедневно в течение года. Ангиопластика и стентирование были выполнены после внутривенного болюса гепарина из расчета 100 МЕ/кг массы тела. Другие препараты, такие как  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов

		Количество пациентов (n = 54)
Возраст (лет)		59 ± 10
Пол (мужчины)		51 (94 %)
Продолжительность болезни (лет)		7 ± 5
АКШ		17 (31 %)
Окклюзия шунта		11 (20 %)
Рестеноз в стенте		3 (5 %)
Артериальная гипертензия		44 (81 %)
Сахарный диабет		12 (22 %)
Инфаркт миокарда		34 (63 %)
Курение		31 (57 %)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )		29,7 ± 3,7
Фракция выброса (%)		57 ± 7
Медикаменты	АСК	54 (100 %)
	Клопидогрель	54 (100 %)
	Статины	39 (72 %)

Показатели:  $M \pm SD$  или количество пациентов (n) (%).

Примечание: АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ИМТ – индекс массы тела; АСК – ацетилсалициловая кислота.

**Таблица 2.** Ангиографические и процедуральные характеристики пациентов

		Количество пациентов (n = 54)
Количество пораженных сосудов	1 сосуд	12
	2 сосуда	10
	3 сосуда и более	32
Тип Стента	SES	50
	PES	4
Имплантировано Стентов	1 стент	34
	2 стента	16
	3 стента	4
Длина стента, (мм)		20,2 ± 7,77
Диаметр стента, (мм)		2,67 ± 0,37

Показатели:  $M \pm SD$  или количество пациентов (n).

Примечание: SES – стент с лекарственным покрытием сиролимус; PES – стент с лекарственным покрытием паклитаксель.

превращающего фермента или антагонисты рецептора ангиотензина II, назначались по показаниям. Ангиографические и процедуральные характеристики пациентов приведены в таблице 2.

Исследование было одобрено этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Все участники дали письменное информированное согласие.

## Лабораторные исследования

У всех пациентов перед выполнением ЧТКА и стентирования коронарных артерий, а также на следующие сутки после имплантации стента исследовали образцы крови на маркеры и медиаторы воспаления: высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), С3 компонент комплемента (С3), ферритин, гомоцистеин, фибриноген, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-1- $\alpha$ , ИЛ-1- $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и эндотелин-1 (ЭТ-1).

Содержание биологических активных молекул определяли количественно иммуноферментным методом. Для определения ИЛ-1- $\alpha$ , ИЛ-1- $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 использовали тест-системы Bender MedSystems (Австрия); ЭТ-1 определяли тест-системами Biomedica (Австрия). Для определения гомоцистеина использовали тест-систему Axis-Shield (Великобритания) для иммуноферментного анализа. С3 комплемент, ферритин, вчСРБ определяли иммунотурбидиметрически на анализаторе Sapphire-400 (Япония), реактивами фирмы RANDOX (Великобритания). Фибриноген в плазме крови определяли на автоматическом анализаторе ACL-200 (Соединенные Штаты Америки).

## Статистическая обработка

Вариационно-статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0. Применялись методы описательной статистики. Данные представлены как среднее

арифметическое ( $X$ ) + стандартное отклонение (SD),  $X$  + стандартная ошибка среднего арифметического ( $m$ ), медиана (межквартильный промежуток, 25 %–75 %). Достоверность изменения параметрических показателей до и после ЧТКА и стентирования оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для попарно связанных выборок. Для непараметрических показателей использовали тест Вилкоксона для попарно связанных выборок.

## Результаты

Выполненное исследование показало, что до коронарной ангиопластики уровень вчСРБ превышал 2 мг/л более чем у 50 % пациентов. Отмечалось исходное повышение концентрации С3 компонента комплемента, фибриногена и гомоцистеина у 25 % пациентов. Уровень концентрации ферритина демонстрировал нормальные значения.

ЧТКА и стентирование приводили к достоверному повышению концентрации вчСРБ, фибриногена, ферритина. Показатели С3 компонента комплемента и гомоцистеина достоверно не изменялись до и после процедуры. При этом отмечалась тенденция к снижению С3 компонента комплемента ( $p = 0,08$ ) (табл. 3).

ЧТКА и стентирование не оказывали достоверного влияния на исследуемые цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1- $\alpha$ , ИЛ-1- $\beta$ , ИЛ-8, ЭТ-1). Единственный показатель, концентрация которого достоверно ( $p = 0,007$ ) повышалась после имплантации стента, был ИЛ-6 (табл. 4).

**Таблица 3.** Динамика маркеров воспаления до и после ЧТКА и стентирования

Показатель	Норма <sup>1</sup>		$X \pm m$	Медиана	Перцентили		$p^2$
					25-й	75-й	
вчСРБ, мг/л	0–5,0	до	$3,43 \pm 0,35$	2,26	0,75	6,00	0,029
	<2,0 <sup>4</sup>	после <sup>3</sup>	$4,68 \pm 0,62$	4,07	2,14	6,13	
С3, мг/дл	84–160	до	$153,5 \pm 6,3$	150,9	129,0	163,6	0,08
		после	$150,8 \pm 6,5$	144,1	128,0	161,1	
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	до	$3,62 \pm 0,17$	3,43	2,89	4,11	0,035
		после	$4,05 \pm 0,26$	3,65	3,33	4,20	
Ферритин, мг/л	муж.: 20–250 жен.: 20–200	до	$164,5 \pm 17,1$	150,5	71,8	233,0	0,016
		после	$217 \pm 22,4$	199,2	130,1	306,5	
Гомоцистеин, мкмоль/л	5–15	до	$14,5 \pm 0,9$	13,6	11,9	17,6	0,5
		после	$15,5 \pm 1,47$	13,3	12,2	19,0	

Примечание: 1 – диапазон нормы приводится согласно инструкциям к наборам реактивов; 2 – различия до и после ЧТКА и стентирования достоверны по  $t$ -критерию Стьюдента для попарно связанных выборок; 3 – концентрация маркеров определялась на следующее утро после ЧТКА и стентирования; 4 P.M. Ridker [3, \4]; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; С3 – С3 компонент комплемента.

**Таблица 4.** Динамика провоспалительных цитокинов до и после ЧТКА и стентирования

Показатель		Медиана	Перцентили		p <sup>1</sup>
			25-й	75-й	
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	до	1,41	0,31	4,55	0,16
	после <sup>2</sup>	1,22	0,48	3,32	
ИЛ-1- $\alpha$ , пг/мл	до	0,0	0,0	0,02	0,47
	после	0,0	0,0	0,3	
ИЛ-1- $\beta$ , пг/мл	до	0,32	0,27	0,49	0,31
	после	0,29	0,24	0,49	
ИЛ-6, пг/мл	до	2,38	1,48	7,12	0,007
	после	6,64	2,98	9,58	
ИЛ-8, пг/мл	до	74,8	50,8	146	0,62
	после	75,1	40,3	115,8	
ЭТ-1, пмоль/л	до	0,16	0,07	0,26	0,60
	после	0,14	0,05	0,23	

Примечание: 1 – различия до и после ЧТКА и стентирования достоверны по t-критерию Стьюдента для попарно связанных выборок; 2 – концентрация цитокинов определялась на следующее утро после ЧТКА и стентирования; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа; ИЛ – интерлейкин; ЭТ-1 – эндотелин-1.

## Обсуждение

Коронарная ангиопластика и стентирование приводят к механическому повреждению сосудистой стенки и сопровождаются местной воспалительной реакцией, в которую вовлекаются эндотелиальные и гладкомышечные клетки, тромбоциты, нейтрофилы, моноциты и лимфоциты. Сигнальные молекулы, синтезируемые этими клетками, в ответ на повреждение активируют каскад клеточных и молекулярных реакций, которые контролируют репаративный ответ и восстановление эндотелиального слоя [5]. Однако нарушение регуляции такого ответа может приводить к неблагоприятному ремоделированию артериальной стенки, неоинтимальной пролиферации и рестенозу [6].

DES эффективно влияют на неоинтимальную пролиферацию, но замедляют реэндотелизацию и восстановление сосудистой стенки, что может способствовать повышению тромбогенности в зоне стентирования в отдаленном периоде [7, 8].

Экспериментальные исследования демонстрируют значительную активацию клеток воспаления в месте имплантации стента, которые, вероятно, играют ключевую роль в процессе неоинтимальной пролиферации и рестеноза [9]. ИЛ-1 и ИЛ-6, секретируемые активированными макрофагами, являются мощными стимулирующими факторами, запускающими продукцию острофазовых белков, включая вЧСРБ [10, 11]. ВЧСРБ, как маркер системного воспаления, может прогнозировать клинические и ангиографические исходы у пациентов, подвергнутых BMS-имплантации или баллонной

ангиопластике [1, 12, 13]. Опубликованный мета-анализ девяти исследований, включавший 2747 пациентов, подвергнутых BMS-имплантации, показал, что высокие базовые уровни СРБ являлись достоверным предиктором ангиографического рестеноза [14]. Zurakowski A., et al. [15] установили, что повышенные уровни вЧСРБ (> 2,86 мг/л), ИЛ-6 (> 6,24 пг/мл) и ИЛ-10 (< 1,7 пг/мл) прогнозируют развитие позднего рестеноза у пациентов после BM-имплантации.

Мы оценивали базовый и постимплантационный уровни воспалительных биомаркеров при DES имплантации. Было установлено достоверное увеличение медиан концентраций вЧСРБ и ИЛ-6 на следующие сутки после имплантации стента. Между данными показателями выявлена сильная положительная корреляционная связь ( $r=0,74$ ,  $p=0,01$ ). Взаимоотношения между системным воспалением и рестенозом после DES-имплантации остаются дискуссионными, в то время как последние наблюдения показывают связь вЧСРБ с тромбозом стента.

Park D. et al. [2] не смогли обнаружить повышение частоты рестеноза в стенте и потери просвета сосуда в зависимости от величины базового уровня вЧСРБ у 1650 пациентов, прошедших успешную DES имплантацию. Gaspardone A. et al. [16] проспективно исследовали 160 пациентов со стабильной ИБС и однососудистым поражением, подвергнутых BMS, SES-(стент с лекарственным покрытием сиролimus), PES-(стент с лекарственным покрытием паклитаксель), DEX-(стент с лекарственным покрытием дексаметазон) имплантациям, и определяли изменения вЧСРБ через 48 часов

после стентирования по отношению к базовому уровню. Базовые уровни вЧСРБ не отличались среди всех групп пациентов. Коронарное стентирование сопровождалось значительным увеличением уровня вЧСРБ в трех группах пациентов без достоверных различий данного показателя между группами. Число случаев ангиографического бинарного рестеноза через 12 месяцев наблюдения было значительно ниже в группах SES и PES по сравнению с BMS и DEX, можно предположить, что снижение частоты рестеноза в стенте, наблюдаемое после DES-имплантации, было, вероятно, связано не с уменьшением острого системного воспалительного ответа, а скорее с притуплением локального воспалительного ответа. Dibra A. et al. [17], исследовав 301 пациента со стабильной и нестабильной стенокардией, подвергнутых BMS- и SES-имплантации, показали, что наиболее высокие значения вЧСРБ после процедуры были предикторами рестеноза в стенте в группе пациентов BMS, но не в группе DES.

Speidl W. et al. [18] обнаружили, что уровни C3a компонента комплемента до и через 24 часа после коронарной ангиопластики и стентирования (DES), так же, как и базовые уровни C5a компонента комплемента, были значительно выше у пациентов, у которых развивался рестеноз в стенте, выявляемый на 6–8-м месяце при ангиографическом наблюдении. У 25 % (верхний квартиль) пациентов в нашем исследовании установлены высокие базовые уровни C3 комплемента.

Уровни вЧСРБ и ИЛ-6 ассоциируются с высоким риском неблагоприятных кардиальных событий [19–21]. Park D. et al. [8] провели исследование на большой популяции пациентов ( $n = 2691$ ) с медианой периода наблюдения 3,9 года. Повышенные уровни вЧСРБ ( $> 3 \text{ мг/л}$ ) ассоциировались с увеличением риска смерти, инфаркта миокарда и тромбоза стента среди пациентов, получающих DES-имплантацию. В данном исследовании не было обнаружено связи между базовыми уровнями вЧСРБ и таргетной реваскуляризацией сосуда. Стратификация воспалительного риска пациента по вЧСРБ улучшает прогностическую ценность клинических и ангиографических факторов риска и может быть полезной для идентификации пациентов высокого риска постимплантационных осложнений.

Pourmoghaddas A. et al. [22] показали, что уровень ферритина сыворотки крови  $\geq 200 \text{ нг/мл}$  сопровождается повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инфаркта миокарда, и является независимым фактором прогрессирования атеросклероза. В нашем исследовании коронарная ангиопластика и стентирование приводили к достоверному повышению ферритина сыворотки крови. Ndrepera G. et al. [23] в своем исследовании показали увеличение случаев нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда и более продолжительные

повреждения и степень стеноза у пациентов с низкими показателями индекса растворимый рецептор трансферрина / ферритин, чем у пациентов со средними и высокими показателями этого отношения. Вместе с этим данное исследование не показало увеличения частоты ангиографического коронарного рестеноза у пациентов после коронарного стентирования.

Литературные данные о влиянии гипергомоцистеинемии на развитие осложнений после коронарной ангиопластики являются в настоящий момент противоречивыми [24]. Однако высокий уровень гомоцистеина признается независимым фактором риска неблагоприятных кардиальных событий вследствие его проатеротромботического потенциала [25, 26]. В нашем исследовании около 50 % пациентов имели повышенные базовые значения уровня гомоцистеина в плазме крови, которые достоверно не изменялись после имплантации стента.

## Заключение

Выполнение коронарной ангиопластики и имплантации стентов с лекарственным покрытием сопровождалось увеличением уровней некоторых провоспалительных биомаркеров (вЧСРБ, ферритин, фибриноген) и отсутствием изменений исследуемых цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1- $\alpha$ , ИЛ-1- $\beta$ , ИЛ-8, ЭТ-1). Единственным цитокином, концентрация которого достоверно повышалась после ЧТКА и стентирования, был ИЛ-6. Выявлена сильная положительная корреляционная связь между вЧСРБ и ИЛ-6. Данные биомаркеры не прогнозируют развитие рестеноза в раннем периоде после DES-имплантации, в отличие от BMS-имплантации, но могут прогнозировать тромбоз стента в отдаленном периоде, когда лекарственное покрытие утратит свое антипролиферативное действие. Эти данные свидетельствуют о необходимости динамического контроля за пациентами с высоким риском постимплантационных осложнений.

В связи с этим изучение роли воспалительных биомаркеров и факторов риска требует дальнейшего исследования с целью формирования перспективной стратегии лечения и профилактики осложнений коронарной реваскуляризации, а также улучшения отдаленного прогноза.

## Конфликт интересов

Все авторы сообщают, что не имели финансовых взаимоотношений или конфликтов интересов относительно содержания данной статьи.

## Список литературы

1. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:937-48.
2. Park DW, Lee CW, Yun SC, et al. Prognostic impact of preprocedural C reactive protein levels on 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *Heart*. 2007;93:1087-92.
3. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-9.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. For JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
5. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*. 1999;99:44-52.
6. Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2004;25:1679-87.
7. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, et al. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:224-30.
8. Park DW, Yun SC, Lee JY, et al. C-reactive protein and the risk of stent thrombosis and cardiovascular events after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2009;120:1987-95.
9. Pietersma A, Kofflard M, de Wit EA, et al. Late lumen loss after coronary angioplasty is associated with the activation status of circulating phagocytes before treatment. *Circulation*. 1995;91:1320-5.
10. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
11. Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, et al. Interleukin 6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Heart*. 2000;84:83-7.
12. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1512-21.
13. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2001;104:992-7.
14. Ferrante G, Niccoli G, Biasucci LM, et al. Association between C-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. *Cardiovasc Revasc Med*. 2008;9:156-65.
15. Zurakowski A, Wojakowski W, Dzielski T, et al. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting. *Kardiologia polska*. 2009;67:623-30.
16. Gaspardone A, Versaci F, Tomai F, et al. C-reactive protein, clinical outcome, and restenosis rates after implantation of different drug-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2006;97:1311-6.
17. Dibra A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Comparison of C-reactive protein levels before and after coronary stenting and restenosis among patients treated with sirolimus-eluting versus bare metal stents. *Am J Cardiol*. 2005;95:1238-40.
18. Speidl WS, Katsaros KM, Kastl SP, et al. Coronary late lumen loss of drug eluting stents is associated with increased serum levels of the complement components C3a and C5a. *Atherosclerosis*. 2010;208:285-9.
19. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS medicine*. 2008;5:78.
20. Delbays C, Maluenda G, Wakabayashi K, et al. Long-term prognostic value of preprocedural C-reactive protein after drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2010;105:826-32.
21. Montone RA, Ferrante G, Baca M, Niccoli G. Predictive value of C-reactive protein after drug-eluting stent implantation. *Future Cardiol*. 2010;6:167-79.
22. Pourmoghadam A, Sanei H, Garakyaraghi M, et al. The relation between body iron store and ferritin, and coronary artery disease. *ARYA atherosclerosis*. 2014;10:32-6.
23. Ndrepepa G, Braun S, Dibra A, et al. Iron status and clinical outcome in patients with coronary artery disease after coronary stenting. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2005;15:418-25.
24. Wong CK, Hammett CJ, The R, et al. Lack of association between baseline plasma homocysteine concentrations and restenosis rates after a first elective percutaneous coronary intervention without stenting. *Heart*. 2004;90:1299-302.
25. Marcucci R, Brogi D, Sofi F, et al. PAI-1 and homocysteine, but not lipoprotein (a) and thrombophilic polymorphisms, are independently associated with the occurrence of major adverse cardiac events after successful coronary stenting. *Heart*. 2006;92:377-81.
26. Stanger O. The potential role of homocysteine in percutaneous coronary interventions (PCI): review of current evidence and plausibility of action. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2004;50:953-88.