

Микроповреждения миокарда при коронарной баллонной ангиопластике

Э.В. Кулешова, В.В. Дорофейков, А.В. Воробьева, О.Н. Машек, И.Д. Есипович, Д.А. Зверев
ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития
России, Санкт-Петербург, Россия

Кулешова Э.В. — главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ишемической болезни сердца, доктор медицинских наук, профессор; Дорофейков В.В. — заведующий научно-исследовательской лабораторией биохимии атеросклероза, доктор медицинских наук; Воробьева А.В. — врач-кардиолог отделения рентген-эндоваскулярной хирургии № 1; Машек О.Н. — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биохимии атеросклероза, кандидат биологических наук; Есипович И.Д. — заведующий отделением рентген-эндоваскулярной хирургии № 1, кандидат медицинских наук; Зверев Д.А. — заведующий научно-исследовательской лабораторией рентген-эндоваскулярной хирургии, кандидат медицинских наук.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, ул. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156. Факс: 8 (812) 552-88-37. E-mail: Kuleshova@yandex.ru (Кулешова Эльвира Владимировна).

Ключевые слова: коронарная баллонная ангиопластика, осложнения, прогноз, микроповреждения миокарда, маркеры повреждения.

Myocardial microlesions during percutaneous coronary angioplasty

E. V. Kuleshova, V. V. Dorofeykov, A. V. Vorobyova, O. N. Mashek, I. D. Esipovich, D. A. Zverev
Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parkhomenko st., St Petersburg, Russia, 194156. Fax: 8 (812) 552-88-37. E-mail: Kuleshova@yandex.ru (Elvira V. Kuleshova, MD, PhD, Professor of Coronary Heart Disease Department at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Key words: coronary balloon angioplasty, complications, prognosis, myocardial microlesions, injury markers.

Статья поступила в редакцию: 18.04.10. и принята к печати: 28.04.10.

Операции коронарной ангиопластики со стентированием с каждым годом становятся все более распространенным методом лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Многочисленными исследованиями доказана высокая эффективность этих операций для уменьшения симптоматики при стабильной стенокардии и улучшения прогноза при остром коронарном синдроме (ОКС) [1–4].

Использование при выполнении ангиопластики стентов (вначале металлических, а затем — с лекарственным покрытием) значительно улучшило прогноз больных, перенесших эндоваскулярное вмешательство [5–8].

Вместе с тем, несмотря на многолетнее применение и достаточно хорошо разработанную технологию выполнения операций коронарной ангиопластики, во время процедуры могут развиваться серьезные осложнения и даже летальные исходы. Опасные осложнения включают инфаркт миокарда, необходимость в экстренном коронарном шунтировании, инсульт, местные повреждения сосудов, нефропатию, связанную с воздействием контрастного вещества, однако возникают редко. Так, частота смертельных исходов во время коронарной баллонной ангиопластики (КБАП) составляет 0,4–1,9 %, а развитие инфаркта миокарда вследствие процедуры в зависимости от используемых критериев колеблется с частотой от 0,4 % до 4,9 % [9–10].

В целом частота значимых осложнений при проведении КБАП за последние 10 лет — с 1998 по

2007 г. — заметно уменьшилась с 3,1 % до 1,0 % ($p < 0,001$). Положительная динамика связана с совершенствованием техники манипуляций, введением специальных устройств для предупреждения микроэмболий, использованием катетеров и проводников меньшего диаметра [11].

Намного чаще возникают микроповреждения миокарда, которые не имеют ни клинических, ни электрокардиографических проявлений, а диагностируются лишь по повышению кардиоспецифических маркеров (креатинфосфокиназы (КФК) и ее миокардиальной фракции МВ-КФК, тропонина Т и I) [12–15]. При этом степень повышения маркеров не доходит до уровня, необходимого для диагноза инфаркта миокарда — в три раза и более по отношению к верхнему референсному значению [16].

Со времени описания J.K. Oh с соавт. (1985) и L.W. Klein с соавт. (1991) повышения креатинкиназы в плазме крови при выполнении коронарной ангиопластики микроповреждения миокарда являются предметом широкого обсуждения, включающего механизмы их возникновения, диагностическое и прогностическое значение, проблемы предупреждения и лечения [17–21].

Наиболее значимыми механизмами послеоперационного повреждения миокарда являются окклюзия боковых ветвей коронарных артерий, диссекция артерии, ограничивающая кровоток, эмболия дистальных

отделов коронарного русла материалом, содержащим фрагментированные тромбы, обломки бляшки, липиды, выделяющиеся из ядра бляшки [21].

Значимый вклад в развитие повреждений миокарда вносят процессы активации тромбоцитов и тромбообразования в ответ на внутрисосудистые манипуляции. В эксперименте было показано, что при разрушении бляшки в процессе установки стента в коронарный кровоток попадают не только обломки бляшки, но и тканевой фактор, который инициирует тромбоз в микроваскулярном русле и no-reflow феномен. Другим источником тромбообразования являются активированные тромбоциты и лейкоциты [22–23]. Кроме эмболизации и образования микротромбов, имеют значение сдвигивание эндотелия, тканевой отек, приводящий к сдавлению микрососудистого русла, оксидативный стресс и воспаление [24].

Нарушения микроциркуляции усугубляются за счет изменения вазодвигательной функции дистальных отделов коронарного русла, вследствие чего развивается дистальный вазоспазм, более часто наблюдаемый в случаях с использованием стентов с лекарственным покрытием, особенно покрытых сиролимусом [25–26].

Имеется целый ряд факторов, способствующих развитию постпроцедурального повреждения и связанных с особенностями самого больного, характеристикой стенозов, особенностями проведения процедуры.

С риском развития повреждений миокарда после коронарной ангиопластики связаны возраст больных и распространенность поражения коронарного русла. Наличие множественного поражения коронарных артерий увеличивает риск повреждения миокарда в 1,3–1,8 раза [19].

Частота перипроцедуральных повреждений миокарда возрастает у лиц с проявлениями почечной недостаточности [27–28].

Особую категорию представляют больные ОКС, у которых риск послеоперационного повреждения миокарда в 1,5 раза выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией [29].

Локализация и морфология стеноза — чрезвычайно важные факторы, определяющие развитие послеоперационного повреждения миокарда. С высоким риском развития повреждения миокарда связаны манипуляции в окклюзированном венозном шунте (относительный риск повреждения миокарда 2,2–2,4) и наличие сложных стенозов [15, 30–31], к которым в соответствии с модифицированной классификацией Американской коллегии кардиологов относятся стенозы типа В2 и С.

Вмешательство на первичных стенозах, особенно при недавно возникших проявлениях ИБС, также сопряжено с более высоким риском послеоперационного повреждения миокарда. Это объясняется особенностями строения бляшки, возникшей de novo: часто эксцентрический стеноз, большая площадь бляшки, высокий тромбогенный потенциал, признаки надрыва покрышки, вовлечение крупных боковых ветвей [15, 19, 32].

Большое значение в развитии микроповреждений миокарда имеет техника установки стента. Так, T. Cuisset с соавт. (2008) было показано, что прямое стентирование

уменьшает частоту перипроцедуральных осложнений по сравнению со стентированием, выполняемым после преддилатации коронарных артерий. Авторы предположили, что микроэмболизация во время КБАП менее выражена при выполнении прямого стентирования. Это было доказано при сопоставлении уровня тропонина (более высокий у лиц с преддилатацией коронарной артерии) и микроциркуляторного коронарного сопротивления (почти в два раза выше, чем у больных с прямым стентированием), что свидетельствовало о наличии микроэмболизации и/или тромбоза дистального русла [33].

Риск развития перипроцедурального микроинфаркта возрастает при операциях с использованием высокого давления при установке стента, а также во время прямой коронарной атерэктомии [34].

Как было показано в рандомизированном исследовании CAVEAT (Coronary Angioplasty versus Excisional Atherectomy Trial) [35], по сравнению с обычной ангиопластикой/стентированием прямая атерэктомия связана со значительно большей частотой развития инфаркта миокарда и более высокой постгоспитальной летальностью. Анализ результатов этого исследования позволил сделать вывод, что устройства и методы, которые увеличивают частоту перипроцедурального инфаркта миокарда, могут приводить к увеличению летальности.

Наиболее детально при КБАП изучены изменения КФК и ее сердечной фракции — МВ-КФК. Повышение КФК и МВ-КФК диагностируется у 1,1–46 % больных, и степень его колеблется в широких пределах — от 1,5–2 до 10 раз и более по отношению к нормальному уровню [36–39].

Другим специфическим ферментом для диагностики повреждения миокарда является сердечный тропонин (сТн). Чувствительность Тн в диагностике инфаркта миокарда превышает чувствительность МВ-КФК (масс-методом), достигает 60 % через 3 часа после развития ангинозного приступа и приближается к 100 % через 10 часов, а специфичность превосходит все известные биохимические маркеры, приближаясь к 100 %. Проведенные крупные многоцентровые исследования доказали, что на сегодняшний день тропонин обладает наивысшей диагностической эффективностью, поэтому за основу биохимической диагностики инфаркта миокарда была принята в первую очередь оценка уровня тропонина [40].

В последние годы частота повреждения миокарда после КБАП изучалась более чем в 60 исследованиях. Повышение уровня тропонина Т в послеоперационном периоде обнаружено у 7–69 % (в среднем — 23 ± 11 %), тропонина I — у 5–53 % (в среднем — 27 ± 12 %) больных [41–45].

Взаимосвязь повышения кардиоспецифических маркеров и некроза миокарда в настоящее время убедительно доказана с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [46–48].

Сопоставление результатов визуализации миокарда с содержанием тропонина I позволило количественно оценить необратимые повреждения после процедур ангиопластики и измерить степень утраты массы миокарда.

При обследовании 50 больных без высокого коронарного риска (с поражением 2 артерий и нормальной фракцией выброса) J.B. Selvanayagam с соавт. (2005) обнаружили, что вследствие некроза после КБАП у 28 % больных теряется до $5,0 \pm 4,8$ % общей массы левого желудочка, хотя на величине фракции выброса это не сказывается [49].

Большой разброс данных о содержании биомаркеров повреждения миокарда, приводимых в литературе, может быть обусловлен различиями в организации исследований: значительно различаются время выполнения биохимических анализов после КБАП (от 6 до 24 часов) и характер вмешательства (коронарная ангиопластика со стентированием и без имплантации стента), анализируются смешанные группы больных с различными клиническими проявлениями.

Повышение кардиоспецифических маркеров после эндоваскулярного вмешательства само по себе представляет значительный интерес, однако более важным является установление связи между наличием микроповреждений миокарда и прогнозом больных, подвергшихся операции КБАП.

В ряде исследований описаны более частые процедуры повторной реваскуляризации у лиц с повышением содержания биомаркеров, более высокая частота смерти или инфаркта миокарда даже у больных с исходно низким или умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений [36–39, 53].

Корреляция между увеличением летальности и степенью повышения тропонина после КБАП была обнаружена как при его изолированном изменении, так и в сочетании с повышением МВ-КФК [51–54].

В то же время другие авторы не выявили убедительной связи между постпроцедуральным повышением тропонина I и ишемическими эпизодами при проспективном наблюдении в сроки от 30 дней до 77 месяцев [55–57].

Более того, было обнаружено, что содержание тропонина может повышаться у лиц без признаков ангиографических осложнений и не изменяться у пациентов с осложненной КБАП [58], а прогноз на зависит от осложнений КБАП.

Одной из проблем установления прогностической значимости изменений маркеров повреждения миокарда является определение порога показателя, то есть той степени увеличения, которая имеет достоверное отношение к наиболее значимым клиническим исходам.

Сведения, полученные из нескольких больших баз данных, показывают, что когда уровень МВ-КФК достаточно высок, соотношение между сердечно-сосудистыми событиями, особенно летальностью, проявляется отчетливо. Значимое (более 3–8 раз по отношению к верхнему референсному уровню) повышение МВ-КФК, соответствующее инфаркту миокарда, подавляющим большинством исследователей рассматривается как мощный предиктор летальности [59–61].

Связь степени повышения МВ-КФК с частотой неблагоприятного исхода была установлена в исследовании M.K. Hong с соавт. (1999), а в последующем и K.M. Akker-

huis с соавт. (2002) при анализе результатов исследования PURSUIT (Platelet glycoprotein 11b/111a in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy) [62–63].

Авторами сделан вывод, что наличие любой степени перипроцедурального повреждения миокарда, проявляющегося повышением кардиоспецифических маркеров, может рассматриваться как независимый предиктор смерти от сердечно-сосудистых причин и последующего развития инфаркта миокарда по аналогии с тем, что даже незначительное возрастание маркеров у больных нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда ассоциировано с неблагоприятным прогнозом.

Однако даже в случаях значимого повышения содержания кардиоспецифических ферментов, в том числе и достигающих диагностически значимого уровня, позволяющего диагностировать несомненный инфаркт миокарда, некоторые авторы не обнаруживали его значимого влияния на прогноз [64].

Большое число наблюдений, включающих тысячи пациентов и проводившихся в течение более 20 лет, позволяют сделать вывод, что значительное повышение МВ-КФК после операций КБАП, безусловно, является предиктором снижения продолжительности жизни, тогда как установление роли минимальных изменений фермента требует дальнейших исследований [51, 63].

Отношение к повышению содержания ферментов после КБАП, особенно не превышающему верхнего референсного уровня, пока окончательно не сформировалось. Более того, в одном из исследований умеренное или минимальное повышение кардиоспецифических маркеров оценивалось как мелкое, незначительное и не имеющее клинического значения, в связи с чем его пренебрежительно называли «инфарктиком» (infarctlet) или «вымыванием» и «истечением» ферментов (enzyme leaks) [65–66].

Несоответствие данных о прогностическом значении повышения биомаркеров склонны объяснять особенностями методики проведения исследований в разных учреждениях [67].

Предметом обсуждения являются возможные механизмы, посредством которых реализуется неблагоприятное влияние микроповреждений миокарда на прогноз. T.Q. Kong с соавт. (1997) предполагали, что диффузное микроповреждение сердечной мышцы во время ангиопластики может в последующем создать субстрат для жизнеопасных желудочковых аритмий, которые являются причиной внезапной смерти [37]. Существует также представление, что повышение МВ-КФК после вмешательства в большей мере соответствует сложности стеноза и распространенности поражения коронарного русла, что имеет прямое отношение к прогнозу [68–69].

Кроме кардиоспецифических ферментов, в связи с проблемой микроповреждений миокарда во время коронарной ангиопластики активно изучаются и другие показатели. Одним из них является С-реактивный белок (СРБ). Роль этого биологического маркера, связанного с процессом воспаления, хорошо изучена у больных ОКС. Подтверждена важная роль воспаления в дестабилизации атеросклеротической бляшки [70].

Установлено значение СРБ в стратификации риска при нестабильной стенокардии, и доказано, что этот показатель является независимым прогностическим признаком: повышение уровня СРБ ассоциировано с более высокой частотой смерти, инфаркта миокарда и потребности в операциях реваскуляризации, что получило подтверждение в исследованиях CAPTURE, FRISC, TIMI 11A [71–73]. СРБ оказался достаточно специфичным предиктором прогноза и при стабильной стенокардии [74].

Известно, что воспаление является основным вариантом ответа сосудистой стенки на повреждение во время внутрисосудистых манипуляций. Через 12–36 часов после вмешательства наблюдается повышение концентрации СРБ в периферической крови, достигающее пика к концу первых суток после процедуры [75–77].

Повышение СРБ более 0,5 мг/дл в течение 48 часов было обнаружено у 99 % больных.

Одновременно повышается концентрация интерлейкина IL-6, при этом увеличение СРБ и IL-6 наиболее выражено у больных с одновременным повышением тропонина [78]. В крови коронарного синуса возрастает активность нейтрофилов [79–80].

У некоторых больных отмечается повышение СРБ до операции. При этом содержание СРБ зависит не столько от распространенности атеросклеротического поражения коронарного русла, сколько от активности локального воспалительного процесса [81–83]. Последний оказывает существенное влияние на стабильность атеросклеротической бляшки, так как ее разрыхление предрасполагает к микроэмболизации и тромбообразованию в месте вызванного манипуляцией повреждения сосуда. Таким образом, системное воспаление обеспечивает связь между индуцированным КБАП повреждением миокарда и развитием осложнений в будущем [84–85], поэтому больные с исходно выявленными признаками сосудистого воспаления могут быть отнесены к категории, у которой повышен риск микроэмболизации сосудистого русла и повреждения миокарда после операций стентирования.

Это представление получило подтверждение при проспективных наблюдениях, в которых было показано значение предоперационного повышения СРБ в сыворотке крови как предиктора постоперационного повреждения миокарда [86–89]. Почти линейная корреляция была выявлена между исходным содержанием СРБ и максимальной активностью МВ-КФК после КБАП в исследовании GENERATION [90].

Роль воспаления получила дополнительное подтверждение при субанализе результатов исследований EPIC, EPILOG и EPISTENT, в которых было обнаружено, что частота послеоперационного повышения МВ-КФК на 35 % выше (на 7 % в абсолютных значениях) у больных с предоперационным содержанием лейкоцитов $9,5 \times 10^6/\text{л}$ и выше [91].

СРБ не единственный маркер воспаления, изучаемый как предиктор коронарных событий. Активно исследуется динамика числа лейкоцитов, показатели активации тромбоцитов, моноцитов/макрофагов, полиморфноядер-

ных нейтрофилов, интерлейкинов (IL-6), TNF- α , СД40 [92–93], однако окончательно значимость этих изменений для прогноза не установлена.

В последние три десятилетия операции коронарной баллонной ангиопластики совершили подлинную революцию в лечении ИБС, однако, наряду с успехами нового вида лечения, возникли новые проблемы, связанные с повреждением миокарда в процессе выполнения операции. К настоящему времени существенно расширились представления о патогенезе подобных повреждений, изучается связь между повышением уровня кардиоспецифических маркеров, маркеров воспаления и прогнозом больных, анализируются возможности профилактики микронекрозов при помощи механических устройств и медикаментозных средств.

Вместе с тем далеки от разрешения вопросы о значении небольшого повышения маркеров повреждения миокарда и воспаления при прогнозировании исходов у больных, подвергающихся КБАП со стентированием. В эпоху широкого распространения коронарной ангиопластики со стентированием, все более полной реваскуляризации с низкой частотой рестенозов нет полного представления о том, насколько важна потеря 3–4 г ткани миокарда, не приводящая к изменению сократительной функции левого желудочка. Это определяет необходимость дальнейших исследований по изучению особенностей клинических характеристик больных, ангиографических и процедуральных факторов, которые ассоциированы с повышением маркеров повреждения и, возможно, могут влиять на долговременный прогноз.

Литература

1. Hartigan P.M., Giacomini J.C., Folland E.D. et al. Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study). Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. Angioplasty Compared to Medicine // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82, № 12. — P. 1445–1450.
2. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101, № 22. — P. 2557–2567.
3. Fox K.A., Poole-Wilson P.A., Henderson R.A. et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360, № 9335. — P. 743–751.
4. Al Suwaidi J., Holmes D.R., Salam A.M., Lennon R., Berger P.B. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 147, № 5. — P. 815–822.
5. Moreno R., Fernandez C., Alfonso F. et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels a meta-analysis from 11 randomized studies // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43, № 11. — P. 1964–1972.
6. Nordmann A.J., Hengstler P., Leimenstoll B.M. et al. Clinical outcomes of stents versus balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease. A meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25, № 1. — P. 69–80.
7. Hannan E.L., Racz M., Holmes D.R. et al. Comparison of coronary artery stenting outcomes in the eras before and after the introduction of drug-eluting stents // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117, № 16. — P. 2071–2078.

8. Malenka D.J., Kaplan A.V., Lee Lucas F. et al. Outcomes following coronary stenting in the era of bare-metal vs the era of drug-eluting stents // *J. Am. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 299, № 24. — P. 2868–2876.
9. Hirshfeld J.W., Ellis S.G., Faxon D.P. et al. ACC clinical competence statement: recommendations for the assessment and maintenance of proficiency in coronary interventional procedures // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 31, № 3. — P. 722–743.
10. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology, American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113, № 7. — P. e166–e286.
11. Applegate R.J., Sacrinty M.T., Kutcher M.A. et al. Trends in vascular complications after diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention via the femoral artery, 1998 to 2007 // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* — 2008. — Vol. 1, № 3. — P. 317–326.
12. Crenshaw B.S., Bauman R.P., Zuckerman B.D. et al. Myonecrosis after revascularization procedures // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 31, № 2. — P. 241–251.
13. Saadeddin S.M., Habbab M.A., Sobki S.H. et al. Detection of minor myocardial injury after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty with or without stenting // *Med. Sci. Monit.* — 2000. — Vol. 4, № 6. — P. 708–712.
14. Choi J.W., Gibson C.M., Murphy S.A. et al. Myonecrosis following stent placement: association between impaired TIMI myocardial perfusion grade and MRI visualization of microinfarction // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2004. — Vol. 61, № 4. — P. 472–476.
15. Bhatt D.L., Topol E.J. Does creatinine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predict outcomes in 2005? Periprocedural cardiac enzyme elevation predicts adverse outcomes // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112, № 6. — P. 906–922.
16. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 20. — P. 2525–2538.
17. Oh J.K., Shub C., Ilstrup D.M. et al. Creatine kinase release after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Am. Heart J.* — 1985. — Vol. 109, № 6. — P. 1225–1231.
18. Klein L.W., Kramer B.L., Howard E. et al. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q-wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1991. — Vol. 17, № 3. — P. 621–626.
19. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 23. — P. 2493–2519.
20. Bonaca M., Wiviott S., Sabatine M. et al. Hemodynamic significance of periprocedural myocardial injury assessed with N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide after percutaneous coronary intervention in patients with stable and unstable coronary artery disease (from the JUMBO-TIMI 26 Trial) // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99, № 3. — P. 344–348.
21. Henriques J.P., Zijlstra F., Ottervanger J.P. et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23, № 14. — P. 1112–1117.
22. Bonderman D., Teml A., Jakowitsch J. et al. Coronary no-reflow is caused by shedding of active tissue factor from dissected atherosclerotic plaque // *Blood.* — 2002. — Vol. 99, № 8. — P. 2794–2800.
23. Serrano C., Ramirez J., Venturinelli M. et al. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression: evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 29, № 6. — P. 1276–1283.
24. Eeckhout E., Kern M.J. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22, № 9. — P. 729–739.
25. Herrmann J., Haude M., Lerman A. et al. Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary intervention is associated with cardiac marker elevation // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, № 19. — P. 2339–2345.
26. Li J., Jabara R., Pendyala L. et al. Abnormal vasomotor function of porcine coronary arteries distal to sirolimus-eluting stents // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* — 2008. — Vol. 1, № 3. — P. 279–285.
27. Jeremias A., Albirini A., Ziada K.M. et al. Prognostic significance of creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal dysfunction // *Am. Heart J.* — 2002. — Vol. 143, № 6. — P. 1040–1045.
28. Gruberg L., Fuchs S., Waksman R. et al. Prognostic value of cardiac troponin I elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal insufficiency: a 12-month outcome analysis // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2002. — Vol. 55, № 2. — P. 174–179.
29. Roe M.T., Mahaffey K.W., Kilaru R. et al. Creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predicts adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25, № 4. — P. 313–321.
30. Ryan T.J., Faxon D.D., Gunnar R.M. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1988. — Vol. 12, № 2. — P. 529.
31. Ellis S.G., Vandormael M.G., Cowley M.J. et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group // *Circulation.* — 1999. — Vol. 82, № 4. — P. 1193–1202.
32. Herold U., Piotrowski J., Jakob H. Prognostic significance of multiple previous percutaneous coronary interventions in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114 (1 suppl.). — P. I-441–I-447.
33. Cuisset T., Hamilos M., Melikia N. et al. Direct stenting for stable angina pectoris is associated with reduced periprocedural microcirculatory injury compared with stenting after pre-dilation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51, № 11. — P. 1060–1065.
34. Iakovou I., Mintz G.S., Dangas G. et al. Increased CK-MB release is a «trade-off» for optimal stent implantation: an intravascular ultrasound study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42, № 11. — P. 1900–1905.
35. Topol E.J., Leya F., Pinkerton C.A. et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, № 4. — P. 221–227.
36. Abdelmeguid A.E., Topol E.J., Whitlow P.L. et al. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94, № 7. — P. 1528–1536.
37. Kong T.Q., Davidson C.J., Meyers S.N. et al. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions // *J. Am. Med. Assoc.* — 1997. — Vol. 277, № 6. — P. 461–466.
38. Brener S.J., Lytle B.W., Schneider J.P. et al. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 40, № 11. — P. 1961–1967.
39. Ghazzal Z., Ashfaq S., Morris D.C. et al. Prognostic implication of creatine kinase release after elective percutaneous coronary intervention in the pre-IIb/IIIa antagonist era // *Am. Heart J.* — 2003. — Vol. 145, № 6. — P. 1006–1012.
40. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 20. — P. 2525–2538.
41. Karim M.A., Shinn M., Oskarsson H. et al. Significance of cardiac troponin T release after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 76, № 7. — P. 521–523.
42. Wu A.H.B., Boden W.E., McKay R.G. Long-term follow-up of patients with increased cardiac troponin concentrations following percutaneous coronary intervention // *Circulation.* — 2002. — Vol. 89, № 11. — P. 1300–1302.
43. Bonz A.W., Lengenfelder B., Strotmann J. et al. Effect of additional temporary glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on troponin release in elective percutaneous coronary interventions after pretreatment with aspirin and clopidogrel (TOPSTAR) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 40, № 4. — P. 662–668.
44. Nallamothu B.K., Chetcuti S., Mukherjee D. et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91, № 10. — P. 1272–1274.
45. Selvanayagam J.B., Porto I., Channon K. et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, № 8. — P. 1027–1032.
46. Ricciardi M.J., Wu E., Davidson C.J. et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, № 23. — P. 2780–2783.

47. Choi J.W., Gibson C.M., Murphy S.A. et al. Myonecrosis following stent placement: association between impaired TIMI myocardial perfusion grade and MRI visualization of microinfarction // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2004. — Vol. 61, № 4. — P. 472–476.
48. Larose E. Below radar: contributions of cardiac magnetic resonance to the understanding of myonecrosis after percutaneous coronary intervention // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114, № 7. — P. 620–622.
49. Selvanayagam J.B., Jerosch-Herold M., Porto I. et al. Resting myocardial blood flow is impaired in hibernating myocardium: a magnetic resonance study of quantitative perfusion assessment // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112, № 21. — P. 3289–3296.
50. Redwood S.R., Popma J.J., Kent K.M. «Minor» CK-MB elevations are associated with increased late mortality following ablative new-device angioplasty in native coronary arteries (Abstr.) // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92, № 3. — P. I-544.
51. Kini A.S., Lee P., Marmur J.D. et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 18–23.
52. Cavallini C., Savonitto S., Violini R. et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 15. — P. 1494–1498.
53. Cantor W.J., Newby L.K., Christenson R.H. et al. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39, № 11. — P. 1738–1744.
54. Kleiman N.S. Measuring troponin elevation after percutaneous coronary intervention: Ready for prime time? // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, № 9. — P. 1771–1773.
55. Bertinchant J.P., Polge A., Ledermann B. et al. Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 84, № 1. — P. 51–57.
56. Garbarz E., Jung B., Lefevre G. et al. Frequency and prognostic value of cardiac troponin I elevation after coronary stenting // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 84, № 5. — P. 515–518.
57. Wu A.H.B., Boden W.E., McKay R.G. Long-term follow-up of patients with increased cardiac troponin concentrations following percutaneous coronary intervention // *Circulation.* — 2002. — Vol. 89, № 11. — P. 1300–1302.
58. Nageh T., Sherwood R.A., Thomas M.R. Prognostic implications of cardiac marker elevation after percutaneous coronary intervention // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105, № 1. — P. 73.
59. Harrington R.A., Lincoff A.M., Califf R.M. et al. Characteristics and consequences of myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: insights from the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 25, № 7. — P. 1693–1699.
60. Abdelmeguid A.E., Ellis S.G., Sapp S.K. et al. Defining the appropriate threshold of creatine kinase elevation after percutaneous coronary interventions // *Am. Heart J.* — 1996. — Vol. 131, № 6. — P. 1097–1105.
61. Stone G.W., Mehran R., Dangas G. et al. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, № 6. — P. 642–647.
62. Hong M.K., Mehran R., Dangas G. et al. Creatine kinase-MB enzyme elevation following successful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100, № 24. — P. 2400–2405.
63. Akkerhuis K.M., Alexander J.H., Tardiff B.E. et al. Minor myocardial damage and prognosis: are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105, № 5. — P. 554–556.
64. Jeremias A., Baim D.S., Ho K.K. et al. Differential mortality risk of postprocedural creatine kinase-MB elevation following successful versus unsuccessful stent procedures // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44, № 6. — P. 1210–1214.
65. Abdelmeguid A.E., Topol E.J. The myth of the myocardial «infarctlet» during percutaneous coronary revascularization // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94, № 12. — P. 3369–3375.
66. Holmes D.R., Berger P.B. Troponins, necrosettes, enzyme leaks, creatine phosphokinase bumps, and infarctlets // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, № 6. — P. 627–629.
67. Cutlip D.E., Kuntz R.E. Does creatinine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predict outcomes in 2005? Cardiac enzyme elevation after successful percutaneous coronary intervention is not an independent predictor of adverse outcomes // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112, № 6. — P. 916–922.
68. Heeschen C., Goldmann B.U., Terres W. et al. Cardiovascular risk and therapeutic benefit of coronary interventions for patients with unstable angina according to troponin T status // *Eur. Heart J.* — 2000. — Vol. 21, № 14. — P. 1159–1166.
69. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A. et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343, № 16. — P. 1139–1147.
70. Mulvihill N.T., Foley J.B. Inflammation in acute coronary syndromes // *Heart.* — 2002. — Vol. 87, № 3. — P. 201–204.
71. Heeschen C., Hamm C.W., Bruegger J., Simoons-Sel M.L. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35, № 6. — P. 1535–1542.
72. Toss H., Lindahl B., Siegbahn A., Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96, № 12. — P. 4204–4210.
73. Morrow D.A., Rifai N., Antman E.M. et al. C-reactive protein I a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 31, № 7. — P. 1460–1465.
74. Leu H.B., Lin C.P., Lin W.T. et al. Risk stratification and prognostic implication of plasma biomarkers in nondiabetic patients with stable coronary artery disease: the role of high-sensitivity C-reactive protein // *Chest.* — 2004. — Vol. 126, № 4. — P. 1032–1039.
75. Gottsauner-Wolf M., Zasmata G., Hornykewycz S. et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation // *Eur. Heart J.* — 2000. — Vol. 21, № 14. — P. 1152–1158.
76. Sanchez-Margalet V., Cubero J.M., Martin-Romero C. et al. Inflammatory response to coronary stent implantation in patients with unstable angina // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2002. — Vol. 40, № 8. — P. 769–774.
77. Bonz A.W., Lengenfelder B., Jacobs M. et al. Cytokine response after percutaneous coronary intervention in stable angina: effect of selective glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism // *Am. Heart J.* — 2003. — Vol. 145, № 4. — P. 693–699.
78. Gaspardone A., Crea F., Versaci F. et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82, № 4. — P. 515–518.
79. Inoue T., Sohma R., Miyazaki T., Iwasaki Y., Yaguchi I., Morooka S. Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 86, № 10. — P. 1057–1062.
80. Serrano C.V. Jr, Ramires J.A., Venturini M. et al. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression: evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 29, № 6. — P. 1276–1283.
81. Azar R.R., Aoun G., Fram D.B. et al. Relation of C-reactive protein to extent and severity of coronary narrowing in patients with stable angina pectoris or abnormal exercise tests // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 86, № 2. — P. 205–207.
82. Arroyo-Espiguero R., Avanzas P., Cosin-Sales J. et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25, № 5. — P. 401–408.
83. Goldberg A., Gruberg L., Roguin A. et al. Preprocedural C-reactive protein levels predict myocardial necrosis after successful coronary stenting in patients with Stable Angina // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 151, № 6. — P. 1265–1270.
84. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities

Angina Pectoris Study Group // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349, № 9050. — P. 462–466.

85. Zebrack J.S., Muhlestein J.B., Horne B.D. et al. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39, № 4. — P. 632–637.

86. Saadeddin S.M., Habbab M.A., Sobki S.H., Ferns G.A. Association of systemic inflammatory state with troponin I elevation after elective uncomplicated percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 89, № 8. — P. 981–983.

87. Park D.W., Lee C.W., Yun S.C. 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. — Vol. 93, № 9. — P. 1087–1092.

88. Gomes W.J., Buffolo E. Coronary stenting and inflammation: implications for further surgical and medical treatment // *Ann. Thorac. Surg.* — 2006. — Vol. 81, № 5. — P. 1918–1925.

89. Saleh N., Svane B., Hansson L.O. et al. Response of serum C-reactive protein to percutaneous coronary intervention has prognostic value // *Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 51, № 11. — P. 2124–2130.

90. Makrygiannis S.S., Beldekos D.J., Devoe M.C. et al. Preprocedural plasma C-reactive protein levels, postprocedural creatine kinase-MB release, and longterm prognosis after successful coronary stenting (four-year results from the GENERATION study) // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 95, № 3. — P. 386–390.

91. Gurm H.S., Bhatt D.L., Gupta R., Ellis S.G., Topol E.J., Lauer M.S. Preprocedural white blood cell count and death after percutaneous coronary intervention // *Am. Heart J.* — 2003. — Vol. 146, № 4. — P. 692–698.

92. Bhatt D.L., Topol E.J. Need to test the arterial inflammation hypothesis // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106, № 1. — P. 136–140.

93. Walter J.G., Buffolo E. Coronary stenting and inflammation: implication for further surgical and medical treatment // *Ann. Thorac. Surg.* — 2006. — Vol. 81. — P. 1918–1925.