

Зуфаров М.М.¹, Хайбуллина З.Р.^{1,2}, Им В.М.¹, Абдуллаева С.Д.¹, Шарапов Н.У.¹

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Zufarov M.¹, Khaybullina Z.^{1,2}, Im V.¹, Abdullaeva S.¹, Sharapov N.¹

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Surgery Center named after Academician V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Диагностическая эффективность медиаторов и эффекторов воспаления после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ишемической болезнью сердца

Diagnostic Value of Inflammatory Mediators and Effectors after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Ischemic Heart Disease

Резюме

Цель. Оценка уровня эффекторов и медиаторов воспаления у пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения функционального класса III (ФК III) и установление их прогностической значимости в развитии MACE в отдаленном периоде после ЧКВ.

Материалы и методы. Обследовано 108 пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения ФК III, находившихся на лечении в РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова в период 2012–2019 гг. Средний возраст пациентов составил 60,2 (95% ДИ 57,9–62,1) года; мужчин было 92 (85,2%), женщин – 16 (14,8%). Всем пациентам выполнено ЧКВ с установкой стентов с лекарственным покрытием. В отдаленном послеоперационном периоде (через 12–15 месяцев) оценивали выживаемость, частоту неблагоприятных клинических событий (смерть, нефатальный ОИМ и рецидив стенокардии, необходимость повторной реваскуляризации), а также прогрессирование коронарного атеросклероза в сегментах артерий, не связанных с проведенным стентированием. Методом построения характеристических кривых (ROC-анализ) проведено изучение прогностической значимости исходного уровня СРБ, ИЛ-6, ФНО-α, фибриногена и СЭФР для отдаленного результата ЧКВ по величине площади под характеристической кривой AUC.

Результаты. Высокий уровень ИЛ-6 и ФНО-α в течение первых 5 суток после ЧКВ может быть фактором риска MACE через 12 месяцев после вмешательства. Сравнительный анализ прогностического качества моделей показал, что AUC для факторов воспаления ФНО-α и СЭФР, оцененных на 5-е сутки, был выше, чем при проведении этих тестов на 1-е сутки; для СРБ качество модели на 1-е и 5-е сутки не различалось ($p > 0,05$), а для ИЛ-6 было лучше на 1-е сутки, чем на 5-й день. На 5-е сутки после ЧКВ информативно определять ФНО-α и СЭФР. Прогностической способностью в определении риска MACE в отдаленном периоде после ЧКВ обладают следующие маркеры: исходный уровень СЭФР более 98,5 пг/мл, ИЛ-6 более 17 пг/мл; стабильно высокий уровень ИЛ-6 и ФНО-α в течение 5 суток после ЧКВ.

Выводы. Увеличение концентрации СРБ в динамике от 1-х к 5-м суткам после ЧКВ на фоне увеличения СЭФР на 5-е сутки ассоциировано с высоким риском MACE через 12 месяцев после вмешательства. Пристального внимания требуют пациенты с высоким уровнем ИЛ-6 до операции и высоким уровнем ФНО-α на 5-е сутки после ЧКВ, а также те пациенты, у которых отмечается увеличение СРБ в динамике от 1-х к 5-м суткам после ЧКВ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; чрескожное коронарное вмешательство; стент, выделяющий лекарство; рестеноз; провоспалительные цитокины; MACE.

Abstract

Purpose. To assess the level of inflammatory effectors and mediators in IHD patients with stable exertional angina functional class III (FC III) and to establish their prognostic value in the development of MACE in the long-term period after PCI.

Materials and methods. We examined 108 patients with coronary artery disease with stable exertional angina FC III who were treated at the RSSPMCS named after acad. Vakhidov in the period from 2012–2019. The average age of the patients was 60.2 (95% CI: 57.9–62.1) years; there were 92 (85.2%) men and 16 (14.8%) women. All patients underwent PCI with implantation of drug eluting stents. In the long-term postoperative period (after 12–15 months), the survival rate, the frequency of adverse clinical events (death, non-fatal AMI and relapse of angina pectoris, the need for repeated revascularization), as well as the progression of coronary atherosclerosis in the not stented arterial segments were assessed. The method of constructing receiver operating characteristic (ROC-analysis) was used to study the prognostic significance of the baseline level of CRP, IL-6, TNF-α, fibrinogen and VEGF for a long-term PCI result according to the area under the characteristic curve AUC.

Results. High levels of IL-6 and TNF-α during the first 5 days after PCI may be a risk factor for MACE 12 months after the intervention. The analysis of the predictive volume of the models was shown that the AUC for the factors of inflammation TNF-α and VEGF estimated at 5 days, was higher than when these tests were carried out at 1 day; for CRP the quality of the model on days 1 and 5 did not differ ($p > 0.05$), and for IL-6 it was better on day 1 than on day 5. On the 5th day after PCI, it is informative to determine TNF-α and VEGF. The following markers have a predictive ability in determining the risk of MACE in the long-term period after PCI: the initial level of VEGF is more than 98.5 pg/ml, IL-6 - more than 17 pg/ml; consistently high levels of IL-6 and TNF-α within 5 days after PCI.

Conclusions. An increase in CRP concentration over time from 1 to 5 days after PCI against the background of an increase in VEGF on day 5 is associated with a high risk of MACE 12 months after the intervention. Patients with a high level of IL-6 before surgery and a high level of TNF-α on the 5th day after PCI, as well as those patients who have an increase in CRP in dynamics from 1 to 5 days after PCI, require close attention.

Keywords: Ischemic heart disease, Percutaneous coronary intervention, Drug eluting stent, Restenosis, Proinflammatory cytokines, MACE.

■ ВВЕДЕНИЕ

Выполнение реваскуляризации миокарда путем проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) эффективно купирует стенокардию, снижает ее функциональный класс и повышает качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. Бурное развитие эндоваскулярных методов лечения ИБС позволило существенно снизить смертность от больших коронарных событий

(MACE-major adverse coronary events), однако по мере совершенствования моделей и технологии имплантации коронарных стентов появились новые вопросы, требующие своего разрешения. Выполняемые ныне высокотехнологичные операции считаются наиболее сложными и эффективными среди всех известных коронарорекоррирующих операций. Новые данные о патогенезе коронарной недостаточности, вариантах ишемического синдрома породили потребность в таких методах прогнозирования, которые позволяют рассчитывать не только шансы пациента на выживание после операции, но и степень вероятности улучшения насосной функции сердца [3]. Тромбозы стентов развиваются в 0,5–1,5% случаев, а сроки их образования различаются в зависимости от типа используемых стентов [4–6]. В структуре тромбозов стентов по классификации ARC (Academic research consortium) на острые тромбозы (0–24 часа) приходится около 32%, подострые (24 часа – 30 суток) – 41%, поздние (после 30 суток) и очень поздние (после 12 месяцев) – 26% наблюдений [7]. Тромбообразование после ЧКВ считается физиологическим компонентом репаративного процесса только в случае образования пристеночного тромба в первые 0–3 суток [8]. Тромбоз стента при использовании голометаллических стентов (ГМС) развивается чаще в течение 1-х суток (острый тромбоз) и наблюдается менее чем в 1% случаев, тогда как поздний и очень поздний тромбоз чаще возникает при использовании стентов с лекарственным покрытием (СЛП) – 1,2–1,3% случаев [9, 10]. Риск очень позднего тромбоза при использовании СЛП 1-го поколения с сиролимусом и паклитаксолом составляет 0,4 и 0,6% соответственно [11].

Помимо проблем позднего и очень позднего тромбоза стента, актуальность приобрела проблема рестеноза стента в среднеотдаленном и отдаленном периоде. Причинами этого могут быть как дисплазия и нарушения пролиферации неоинтимы, так и неоатерогенез [4, 10, 12]. Концепция неоатеросклероза активно обсуждается в литературе, а причинно-следственные связи неоатеросклероза и ЧКВ до конца не раскрыты. Общность воспаления и атерогенеза состоит в том, что оба синдрома формируют одни и те же клетки: эндотелиальные и гладкомышечные, фибробласты, моноциты и макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты и в меньшей степени Т- и В-лимфоциты [13–15]. Значимость нарушений нормальной функции эндотелия и хронического вялотекущего воспаления, а также метаболических факторов в развитии неблагоприятных отдаленных результатов после ЧКВ представляет практический интерес.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка уровня эффекторов и медиаторов воспаления у пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения функционального класса III и установление их прогностической значимости в развитии MACE в отдаленном периоде после ЧКВ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 108 пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения функционального класса III (ФК III), находившихся на лечении в ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова» в период 2012–2019 гг. Средний возраст пациентов составил 60,2 (95%ДИ: 57,9–62,1) года; мужчин было

92 (85,2%), женщин – 16 (14,8%). Всем пациентам для оценки состояния коронарных артерий выполнялась селективная коронарография (КГ), что позволяло выявить пациентов с 1-, 2-, 3-сосудистым поражением венечных артерий, определить количество пораженных сегментов артерий, степень сужения их просвета либо хроническую окклюзию. Всем 108 пациентам проведено ЧКВ с установкой стентов Ultimaster (Terumo, Япония), Resolute Onix (Medtronic, США), Resolute Integrity (Medtronic, США), Biomime (Meril, Индия).

Критерии исключения: острый инфаркт миокарда (ОИМ), в том числе перенесенный в последние 2 месяца, нестабильная стенокардия, ИБС в сочетании с патологией клапанов сердца, кардиомиопатии.

Согласно международным и отечественным стандартам, пациенты до и после операции получали двойную антиагрегантную терапию клопидогрелом и аспиринном по назначению кардиолога.

В отдаленном послеоперационном периоде (через 12–15 месяцев) оценивали выживаемость, частоту неблагоприятных клинических событий (смерть, нефатальный ОИМ и рецидив стенокардии, необходимость повторной реваскуляризации), а также прогрессирование коронарного атеросклероза в сегментах артерий, не связанных с проведенным стентированием.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Vitros-350 (США), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) – иммуноферментным методом, используя наборы реагентов производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Россия) на ИФА-анализаторе ST-360 (Китай). Статистическая обработка данных осуществлена с помощью пакета программ Medic-Calс. Методом построения характеристических кривых (ROC-анализ) проведено изучение прогностической значимости исходного уровня СРБ, ИЛ-6, ФНО-α, фибриногена и СЭФР для отдаленного результата ЧКВ по величине площади под характеристической кривой AUC.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По количеству сосудов с гемодинамически значимым стенозом пациенты распределились следующим образом: 1-сосудистое поражение было у 37 (34%), у остальных – 2- и 3-сосудистое поражение (рис. 1).

В процессе наблюдения 108 пациентов на протяжении 12–15 месяцев после ЧКВ было выявлено, что отдаленный неблагоприятный результат ЧКВ имел место у 16 (14,8%), из которых общая смертность составила 0%, нефатальный ОИМ – 1 (0,9%), возврат стенокардии – 11 (10,2%), в том числе за счет прогрессирования коронарного атеросклероза – 7 (6,5%), необходимость в повторной реваскуляризации возникла у 4 (3,7%).

Изучение факторов воспаления до реваскуляризации миокарда показало, что у пациентов с ИБС с гемодинамически значимым стенозом 1 и 2 сосудов уровень СРБ статистически значимо не отличается от контроля ($p > 0,05$), тогда как при 3-сосудистом он в 2,5 раза превышал контроль ($p < 0,05$), составив 7,4 (95% ДИ: 5,2–9,4) мг/л.

Концентрация фибриногена составила 3187 мг/л (95% ДИ: 2795–3579), 3102 мг/л (95% ДИ: 2659–3545) и 3191 мг/л (95% ДИ: 2730–5578)

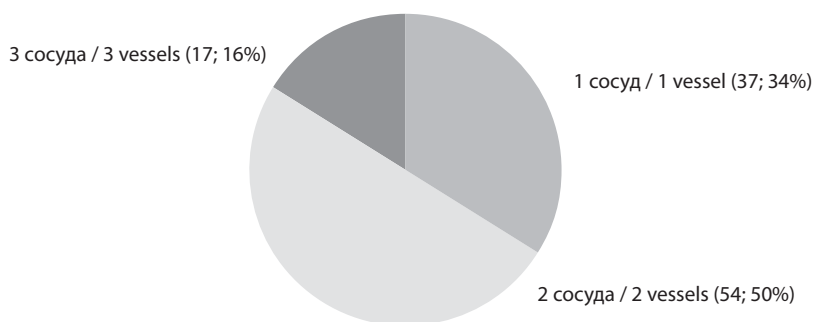


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от количества пораженных коронарных артерий

Fig. 1. Distribution of patients depending on the number of affected coronary arteries

при 1-, 2- и 3-сосудистом поражении соответственно, различий между этими подгруппами не было ($p > 0,05$). Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с ИБС был значимо ($p < 0,05$) выше, чем в контроле, однако не зависел от количества пораженных сосудов, составив 15,1 пг/мл (95% ДИ: 5,7–24,6), 15,6 пг/мл (95% ДИ: 8,7–21,5) и 17,5 пг/мл (95% ДИ: 8,4–25,8) при 1-, 2- и 3-сосудистом поражении соответственно. Концентрация ФНО- α была увеличена в 2,9–3,1 раза независимо от количества пораженных сосудов и составила 8,4–9,4 пг/мл. Концентрация СЭФР у пациентов с ИБС статистически значимо не отличалась от контроля, хотя варьировала в широких пределах – 22,7–337,4 пг/мл; средние значения показателя у 117 (71,3%) пациентов с 1-, 2-, 3-сосудистым поражением коронарного русла не отличались от контрольных и были в пределах референс-интервала (10–246 пг/мл). В то же время у 12 пациентов с 2-сосудистым поражением и у 7 пациентов с 3-сосудистым поражением уровень СЭФР превышал 300 пг/мл, что характеризует увеличение этого параметра и активацию эндотелия и тромбоцитов.

Как следует из этих данных, исходно при 1-сосудистом поражении коронарных артерий в крови увеличиваются медиаторы воспаления – ИЛ-6, ФНО- α , тогда как эффекторы воспаления – СРБ, фибриноген и фактор неогенеза СЭФР находятся в пределах референс-интервала и значений контрольной группы. При 3-сосудистом поражении имеет место увеличение как медиаторов, так и эффекторов воспаления, что сопровождается повышением маркера эндотелиальной дисфункции СЭФР.

Исходный уровень СРБ и ФНО- α у пациентов с ИБС и стенокардией напряжения ФК III не был связан с отдаленным результатом ЧКВ, тогда как для СЭФР и ИЛ-6 такая зависимость была установлена. ROC-анализ показал, что для СРБ было характерно низкое качество модели, так как площадь под характеристической кривой (area under curve – AUC) составила 0,518 (95% ДИ: 0,399–0,635). Для СЭФР, ИЛ-6 продемонстрированы удовлетворительное качество тестов и диагностическая эффективность в определении риска МАСЕ через 12 месяцев после вмешательства, так как площадь под характеристической кривой AUC составила 0,738 (95% ДИ: 0,550–0,879) при чувствительности 85,7% и специфичности 70,8% для СЭФР и 0,713 (95% ДИ: 0,582–0,882) с чувствительностью 71,4% и специфичностью 73,6% для ИЛ-6 (рис. 2).

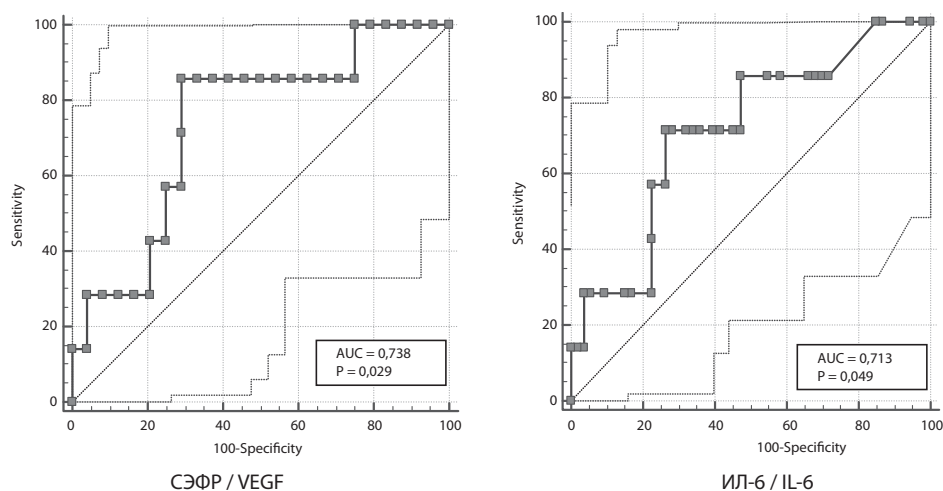


Рис. 2. Прогностическое качество моделей для факторов воспаления в определении риска MACE после ЧКВ

Fig. 2. Predictive quality of models for inflammation factors in determining the risk of MACE after PCI

Пороговый уровень для прогноза неблагоприятного отдаленного результата ЧКВ составил для ИЛ-6 17 пг/мл и более, для VEGF – более 98,5 пг/мл при взятии теста до ЧКВ.

Анализ факторов воспаления в динамике после ЧКВ показал, что активация воспаления носила 2-фазный характер, когда на 1-е сутки отмечено увеличение относительной исходной концентрации СРБ, ФНО-α с последующим их снижением к 5-м суткам. Для СЭФР было характерно снижение концентрации на 1-е сутки после ЧКВ относительно уровня до вмешательства с последующим снижением к 5-м суткам. При этом имела разницу в динамике маркеров воспаления у пациентов с благоприятным и неблагоприятным отдаленным результатом ЧКВ. У пациентов с неудовлетворительным отдаленным результатом стентирования уровень СРБ на 5-е сутки составлял 37 мг/л (95% ДИ: 11,8–62,20), тогда как у лиц с благоприятным результатом – 17,5 мг/л (95% ДИ: 10,3–24,6) ($p < 0,05$). При этом концентрация СРБ на 1-е сутки после ЧКВ в этих группах значимо не различалась ($p > 0,05$). Уровень ИЛ-6 составил на 1-е сутки 13,9 пг/мл (95% ДИ: 10,1–17,8) против 24,2 пг/мл (95% ДИ: 11,3–37,1) ($p < 0,05$) и 13,3 пг/мл (95% ДИ: 10,5–16,1) против 25,4 пг/мл (7,6–43,3) на 5-е сутки при благоприятном отдаленном результате ЧКВ и у лиц с MACE соответственно (рис. 3).

Кроме того, хорошее качество модели продемонстрировано для дельта СРБ – разницы концентрации СРБ на 1-е и 5-е сутки после ЧКВ: AUC = 0,809 (95% ДИ: 0,686–0,899) с чувствительностью 71%, специфичностью 98% (рис. 4).

Это означает, что у лиц, у которых через 12 месяцев после ЧКВ развились MACE, динамика СРБ после ЧКВ была отрицательной – он увеличивался к 5-м суткам более чем на 4 мг/л, тогда как у пациентов с благоприятным отдаленным результатом концентрация СРБ снижалась от 1-х к 5-м суткам.

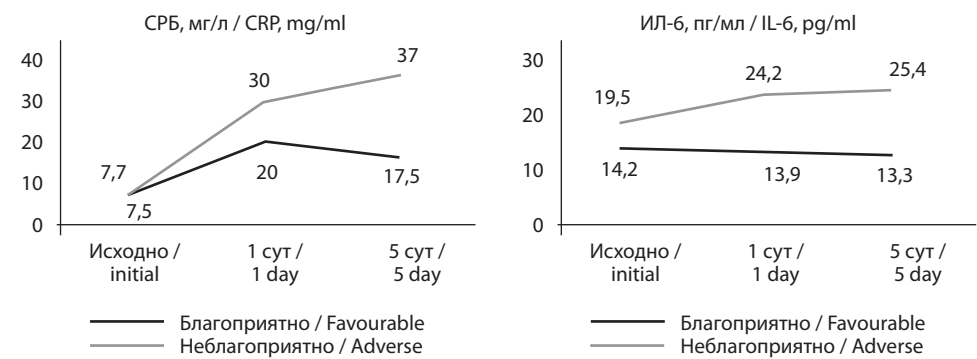


Рис. 3. Динамика СРБ и ИЛ-6 после ЧКВ

Fig. 3. Dynamics of CRP and IL-6 after PCI

Уровень СЭФР на 1-е и 5-е сутки у пациентов с благоприятным отдаленным результатом ЧКВ составил 48,6 мг/л (95% ДИ: 29,6–67,6) и 36,3 мг/л (95% ДИ: 23,5–49,2) против 31,4 (95% ДИ: 13,9–48,9) и 73,7 (95% ДИ: 43,1–104,0) у лиц с МАСЕ. Как видно из этого результата, на 5-е сутки разница в содержании СЭФР была статистически значимой ($p<0,05$), снижение этого показателя на 5-е сутки позволяет прогнозировать благоприятный отдаленный результат ЧКВ, тогда как для лиц с МАСЕ было характерно увеличение СЭФР от 1-х к 5-м суткам в 2,4 раза. Концентрация ФНО- α на 1-е сутки была 8,2 пг/мл (95% ДИ: 7,1–9,4) против 15,9 пг/мл (95% ДИ: 10,6–21,0) ($p<0,05$), а на 5-е сутки – 7,4 пг/мл (95% ДИ: 6,7–8,2) против 17,9 пг/мл (95% ДИ: 13,2–22,5) ($p<0,05$) при благоприятном отдаленном результате ЧКВ и у лиц с МАСЕ соответственно (рис. 5).

Таким образом, как видно из полученных данных, перманентно высокий уровень ИЛ-6 и ФНО- α в течение первых 5 суток после ЧКВ может

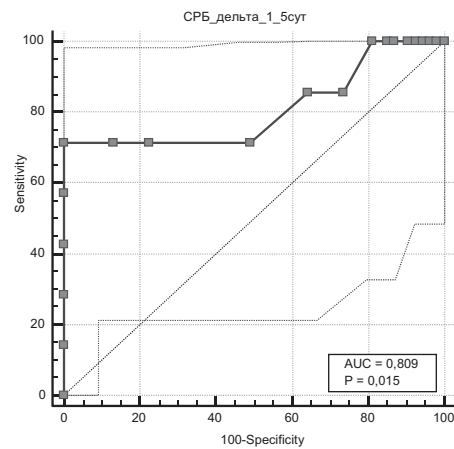


Рис. 4. Прогностическое качество модели для дельта СРБ

Fig. 4. Predictive quality of the model for delta CRP

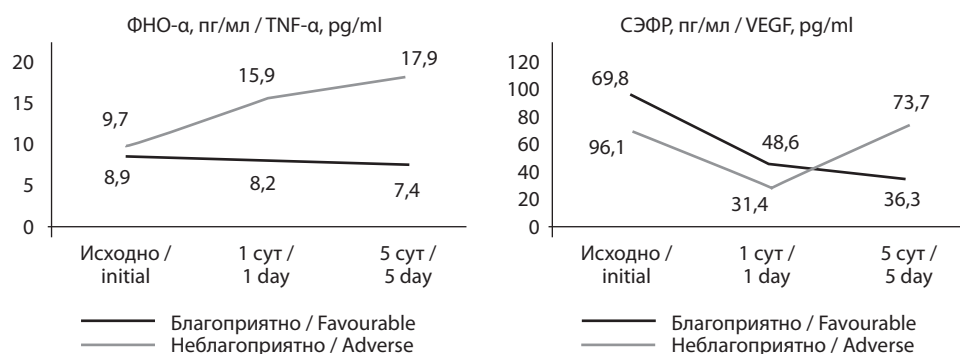


Рис. 5. Динамика ФНО-α и СЭФР после ЧКВ

Fig. 5. Dynamics of TNF-α and VEGF after PCI

быть фактором риска MACE через 12 месяцев после вмешательства. Сравнительный анализ прогностического качества моделей показал, что AUC для факторов воспаления ФНО-α и СЭФР, оцененных на 5-е сутки, был выше, чем при проведении этих тестов на 1-е сутки; для СРБ качество модели на 1-е и 5-е сутки не различалось ($p > 0,05$), а для ИЛ-6 было лучше на 1-е сутки, чем на 5-й день (см. таблицу).

Это указывает на то, что на 5-е сутки после ЧКВ информативно определять ФНО-α и СЭФР. Пристального внимания требуют пациенты с высоким уровнем ИЛ-6 до операции и высоким уровнем ФНО-α на 5-е сутки после ЧКВ, а также те пациенты, у которых отмечается увеличение СРБ в динамике от 1-х к 5-м суткам.

■ ВЫВОДЫ

1. При ИБС стабильной стенокардии ФК III с поражением 3 сосудов статистически значимо увеличивается в крови концентрация ИЛ-6, ФНО-α, СРБ, тогда как у пациентов с 1-сосудистым поражением в крови увеличиваются только медиаторы воспаления ФНО-α и ИЛ-6, а эффекторы воспаления СРБ, фибриноген и СЭФР статистически значимо не отличаются от контроля.
2. По результатам ROC-анализа предиктивной способностью в определении риска MACE в отдаленном периоде после ЧКВ обладают следующие маркеры: исходный уровень СЭФР более 98,5 пг/мл, ИЛ-6 – более 17 пг/мл; стабильно высокий уровень ИЛ-6 и ФНО-α в течение 5 суток после ЧКВ.

Прогностическое качество модели для факторов воспаления в динамике после ЧКВ

Predictive quality of the model for inflammatory factors over time after PCI

Показатель	AUC – 1-е сутки		AUC – 5-е сутки	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ
СЭФР	0,648	0,417–0,836	0,838	0,620–0,959
ФНО-α	0,895	0,690–0,984	0,986	0,820–1,000
СРБ	0,681	0,450–0,861	0,681	0,450–0,861
ИЛ-6	0,843	0,626–0,961	0,776	0,550–0,924

3. Увеличение концентрации СРБ в динамике от 1-х к 5-м суткам после ЧКВ на фоне увеличения СЭФР на 5-е сутки ассоциировано с высоким риском МАСЕ через 12 месяцев после вмешательства.
4. Пристального внимания требуют пациенты с ИБС СС ФК III с высоким уровнем ИЛ-6 до операции и высоким уровнем ФНО-α на 5-е сутки после ЧКВ, а также те пациенты, у которых отмечается увеличение СРБ в динамике от 1-х к 5-м суткам после ЧКВ.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Зуфаров М.М., Хайбуллина З.Р.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Шарапов Н.У., Абдуллаева С.Д., Им В.М.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing – Zufarov M., Khaybullina Z.; concept and design of the study, collection of material, processing, writing of the text – Sharapov N., Abdullaeva S., Im V.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stolyarov A.P., Fedorova M.G., Kharitonov Ye.A., Averkina N.S. (2018) Patofiziologicheskiye i morfologicheskiye dannyye ob izmeneniyakh stenok sosudov posle operatsii stentirovaniya [Pathophysiological and morphological data on changes in the walls of blood vessels after stenting operation]. *High educational institutions news. Volga region. Medical sciences*, vol. 46, no 2, pp. 131–43. doi: 10.21685/2072-3032-2018-2-14
2. Arnett A. (2019) 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, vol. 140, no 11, pp. 140e563–e595. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000677>
3. Babadjanov A.S., Babadjanov S.A., Zufarov M.M., Makhkamov N.K., Khalikulov Kh.G. (2020) Prognosis Innovative Approaches in Relation to Results and Complications of Coronary Remedial Surgical Procedure in Case of Acute Coronary Syndrome. *Medico-Level Update*, vol. 20, no 4, pp. 1018–25.
4. Bakashvili G.N., Samko A.N., Lupanov V.P., Levickiy I.V. (2020) Sravnitel'naya otsenka stentov s lekarstvennym pokrytiyem everolimusom i sirolimusom u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa i koronarnym aterosklerozom [Comparative evaluation of everolimus and sirolimus drug-eluting stents in patients with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis]. *Interventional Cardiology*, vol. 22, pp. 18–23.
5. Portnov A.A. (2011) Tromboz stenta [Stent thrombosis]. *A.A. Bogomolets Kyiv National Medical University*, vol. 2, pp. 45–51.
6. Stone G.V., Midei M., Newman W. (2008) SPIRIT-III investigators. Comparison of an everolimus-eluting stent and paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *Journal of American Medical Association*, vol. 16, no 299, pp.1903–13.
7. Ponikowski P. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, vol. 37, no 27, pp. 2129–200. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
8. Carmeliet P., Jain R.K. (2011) Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, vol. 473, pp. 298–307.
9. Mazurova V.V., Sukhorukov O.Ye., Zakharova O.V. (2012) Sravnitel'nyye sredneotdalennyye rezul'taty primeneniya stentov s lekarstvennym antiproliferativnym pokrytiyem pri lechenii bol'nykh s raznymi formami ishemicheskoy bolezn'i serdtsa: ikh effektivnost' i bezopasnost' [Comparative mid-term results of using stents with drug antiproliferative coating in the treatment of patients with different forms of coronary heart disease: their effectiveness and safety]. *Clinical Medicine*, vol. 6, pp. 30–35.
10. Taymanuly O., Sagatov I.Ye., Uteuliyev Ye.S., Myrzagulova A.O., Maslov T.V. (2017) Tromboz stentov u patsiyentov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa: klassifikatsiya, prichiny i metody lecheniya. sistematskiy obzor [Stent thrombosis in patients with coronary artery disease: classification, causes and treatments. Systematic review]. *Bulletin of KazNMU*, no 4, pp. 52–56.
11. Tereshchenko A.S., Mironov V.M., Merkulov Ye.V., Levitskiy I.V., Samko A.N. (2014) Pozdnyie i ochen' pozdnyie trombozy stentov s lekarstvennym pokrytiyem [Late and very late thrombosis of drug-eluting stents]. *Atherosclerosis and dyslipidemias*, no 1, pp. 9–16.
12. Yamaji K., Kubo S., Inoue K. (2014) Association of Localized Hypersensitivity and In-Stent Neoatherosclerosis with the Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis. *PLoS ONE*, vol. 11, no 9, pp. 1138–70.
13. Barbarash O.L., Avramenko O.E., Osokina A.V., Sumin A.N., Veremeev A.V. (2012) The role of proinflammatory factors in an estimation of the forecast of patients with a progressing stenocardia in a combination to a types 2 diabetes. *Diabetes*, no 4, pp. 39–45.
14. Nazrov F.G., Khaybullina Z.R., Abdullaeva S.D. (2020) Predictive value of inflammatory mediators and effectors in coronary atherosclerosis - its link with adverse outcomes of percutaneous coronary intervention. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, vol. 10, no 10, pp. 788–95.
15. Tousoulis D., Oikonomou E., Oikonomou K., Crea F., Kaski C. (2016) Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *European Heart Journal*, vol. 37, pp. 1723–35.

Подана/Submitted: 07.04.2021

Принята/Accepted: 02.12.2021

Контакты/Contacts: im_vadim@mail.ru