

РЕСТЕНОЗЫ НА ОТДАЛЕННЫХ СРОКАХ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ КАК ОТРАЖЕНИЕ НЕОАТЕРОСКЛЕРОЗА И ЛИПИДЫ КРОВИ

Комков А.А.^{1,2,3}, Мазаев В.П.¹, Рязанова С.В.¹, Базаева Е.В.¹

¹ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: vpmazaev@gnicpm.ru;

²ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова» ДЗМ, Москва, e-mail: artemkomkov@gmail.com;

³ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

Целью работы было сопоставить липидные показатели у больных на отдаленных сроках после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при условии клинического ухудшения в группах без и с рестенозами в стентах как проявление неоатеросклероза. Клинико-ангиографические данные и липиды крови сопоставлены у 34 больных без рестенозов (группа 1) и у 32 с рестенозами (группа 2) на отдаленных сроках после ЧКВ (Me632[380;904] дней). По исходным данным группы были сопоставимы по большинству клинических показателей, но с большей частотой нестабильная стенокардия была в группе с последовавшими рестенозами, чем без таковых ($p=0,05$). По ангиографическим данным группы были сопоставимы, за исключением более частого использования покрытых стентов в группе без рестенозов ($p=0,025$). За время наблюдения («index-ЧКВ – «follow-up коронароангиография (КАГ)/ЧКВ») средние значения снизились по группам для всех показателей липидного профиля и триглицеридов (ТГ). При межгрупповом сравнении на «follow-up КАГ/ЧКВ» отмечено: уровень общего холестерина выше в группе 1 (Me4,7[4,3;5,7]), чем в группе 2 (Me4,5[3,9;5,0]) ($p=0,051$), холестерина не липопротеинов высокой плотности достоверно выше в группе 1 по сравнению с группой 2 (соответственно Me3,6[3,1;4,7] и Me3,3[2,8;3,8], $p=0,033$). Разницы между группами в достижении целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) ($<1,8$ ммоль/л) не было, а показатели $<1,5$ ммоль/л были исключительно редкими. Во всех группах независимо от сроков наблюдения и наличия рестенозов в стенте преобладал ХС ЛНП $>2,6$ ммоль/л. На отдаленных сроках после ЧКВ липиды крови не достигали целевого уровня, и их показатели были хуже в группе без рестенозов, чем с рестенозами. Течение естественного атеросклероза остается доминирующим фактором клинического ухудшения на поздних сроках после стентирования коронарных артерий.

Ключевые слова: липиды, липидный профиль, неоатеросклероз, рестеноз, стент, чрескожное коронарное вмешательство

RESTENOSIS IN LONG-TERM EVALUATION AFTER CORONARY ARTERIES STENTING AS NEOATHEROSCLEROSIS REFLECTION AND BLOOD LIPIDS

Komkov A.A.^{1,2,3}, Mazaev V.P.¹, Ryazanova S.V.¹, Bazaeva E.V.¹

¹FSI «National Research Centre for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Moscow, e-mail: vpmazaev@gnicpm.ru;

²Public health agency of the city of Moscow «City Clinical Hospital № 67 of Moscow Health Department», Moscow, e-mail: artemkomkov@gmail.com;

³FSI «SIC them THAT. N. N. Priorov» of Minzdrav of Russia, Moscow

In long-term follow-up after percutaneous coronary intervention (PCI) specific kind of alterations was distinguished, designated as neoatherosclerosis. Purpose of the article was to compare lipid parameters in patients in long-term period after percutaneous coronary interventions (PCI) provided clinical worsening in groups with or without in stent restenosis (ISR) as manifestation of neoatherosclerosis. Clinical, angiographic data and blood lipids were compared in 34 patients without ISR (group 1) and 32 patients with ISR (group 2) after PCI in long-term follow-up (Me632[380;904] days). At the baseline groups were comparable in most clinical variables but unstable angina was more frequent in the group with subsequent ISR than in the group without ISR ($p=0.05$). According to angiographic data, the groups were comparable, except more frequent use of drug-eluting stents in the group without ISR. ($p=0.025$). During follow-up (“index PCI” “follow-up coronary angiography (CAG)/PCI”) average indicators in groups decreased for all lipid profile parameters. and triglycerides (TG). In intergroup comparison, “follow-up CAG/PCI” is noted: total cholesterol level is higher in group 1 (Me4,7[4,3;5,7]), than in group 2 (Me4,5[3,9;5,0]) ($p=0.051$), Non high-density lipoprotein cholesterol was significantly higher in group 1 compared to group 2 (Me3,6[3,1;4,7] and Me3,3[2,8;3,8] respectively, $p=0.033$). There were no differences achieving the target level low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($<1,8$ mmol/l) between groups and values $<1,5$ mmol/l were extremely rare. Regardless of the time of observation and

the presence of ISR, LDL-C exceeded 2,6 mmol/l in all groups. In the long-term follow-up after PCI, blood lipids did not reach the target level and their performance was worse in the group without ISR than with ISR. Progression of native atherosclerosis remains the dominant factor in clinical deterioration in late periods after coronary artery stenting.

Keywords: lipids, lipid profile, neoatherosclerosis, percutaneous coronary intervention, restenosis, stent

Поздние рестенозы с клиническими осложнениями после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с использованием стентов приобретают все более очевидное значение [1, 2].

Внутрисосудистые изменения при инфаркте миокарда на поздних сроках после ЧКВ дали основания выделить особую форму изменений в стентированных коронарных артериях, обозначенную как неоатеросклероз [3]. Поздние рестенозы в стентах имеют отличие от ранних, обусловленных фибромышечной пролиферацией, и по структурным особенностям во многом свойственны нативному (естественному) атеросклерозу [4]. Целью работы было сопоставление липидных показателей на отдаленных сроках после ЧКВ в двух группах больных: с рестенозами и без рестенозов в стентах.

Материал и методы исследования

В анализ включены первичные клинические и ангиографические данные, липидные показатели крови 66 больных ишемической болезнью сердца с выполненной ангиопластикой со стентированием и последующей повторной коронарографией (КАГ) в срок более 9 месяцев после первого вмешательства в связи с наступившим клиническим ухудшением (медиана (Me) времени наблюдения Me 632 [380;904] дней).

В период наблюдения пациенты находились на медикаментозном лечении, включавшем антиагрегантную терапию, применение статинов, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антиангинальную терапию. При разъяснительной беседе выдавались письменные рекомендации по факторам сердечно-сосудистого риска. Повторная госпитализация и обследование происходили по клиническим показаниям: острый коронарный синдром (ОКС), стенокардия или другие клинические проявления, требующие уточненной диагностики в условиях стационара, выполнялась КАГ и при необходимости – повторное ЧКВ. Исследование было одобрено этическим комитетом учреждения и получены письменные согласия пациентов.

Пациенты были подразделены на группы в зависимости от отсутствия (группа 1) или наличия (группа 2) рестеноза в стенте, выявленного при повторной КАГ.

Клинические и ангиографические характеристики, сердечно-сосудистые риски в исходном состоянии (index-ЧКВ) и при повторном наблюдении, обозначенном «follow-up КАГ/ЧКВ», включали: возраст, пол, стенокардию, старый инфаркт миокарда (ИМ), ОКС, хроническую болезнь почек (ХБП), артериальную гипертензию, дислипидемию, диабет 2-го

типа, курение, гиподинамию, превышение массы тела и индекс массы тела (ИМТ), злоупотребление алкоголем, семейный анамнез, вес, стенты с лекарственным покрытием и без такового.

Анализ крови на липиды выполнялся в плазме и сыворотке, взятых из венозной крови через двенадцать часов после приема пищи. На анализаторе Konelab 20i с применением наборов Human определялись следующие показатели: холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды и общий холестерин (ОХС). По формуле Фридвальда высчитывался холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Холестерин не ЛВП (ХСнелВП) высчитывался разницей ОХС и ХС ЛВП.

Статистический анализ

Данные изначально вносились в таблицу Excel (Microsoft, США), дальнейшая статистическая обработка производилась в SPSS Statistics v23 (IBM, США). При нормальном распределении количественных данных описание представлено средним числом и среднеквадратическим отклонением. Количественные показатели с высокой асимметрией указаны в виде медианы (Me), 25-м перцентилем, 75-м перцентилем. Качественные характеристики описаны абсолютными и относительными частотами, в процентах, при этом сравнение между группами проведено с помощью точного теста Фишера, разница между количественными переменными оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При «index ЧКВ» клиническая характеристика и факторы риска представлены в таблице 1, ангиографическая характеристика и использованные стенты – в таблице 2. По исходным данным группы были сопоставимы по большинству клинических показателей, но с большей частотой нестабильная стенокардия была в группе с последовавшими рестенозами, чем без таковых ($p=0,05$), как и тенденция в злоупотреблении алкоголем ($p=0,07$). Сахарный диабет исходно был чаще в группе без рестенозов, чем с рестенозами ($p=0,06$). По ангиографическим данным группы были сопоставимы, за исключением более частого использования стентов с лекарственным покрытием в группе без рестенозов ($p=0,025$).

Таблица 1

«index-ЧКВ» Клинические данные в группах: без и с рестенозами (n=66)

Характеристики	Группа 1 (n=34) без рестенозов	Группа 2 (n=32) с рестенозами	p
Возраст (лет)	62,41±7,94	61,94±9,76	0,829
Пол (мужской)	21 (61,76%)	24 (75,00%)	0,297
Артериальная гипертензия	29 (85,29%)	30 (93,75%)	0,428
Дислипидемия	29 (85,29%)	27 (84,38%)	0,733

Ожирение	11 (32,35%)	9 (28,13%)	0,792
Диабет 2-го типа	10 (29,41%)	3 (9,38%)	0,062
Инсулинозависимость	2 (5,88%)	1 (3,13%)	1,000
Клиническое ухудшение при хроническом течении ИБС	30 (88,24%)	24 (75,00%)	0,210
ИМ в прошлом	21 (61,76%)	23 (71,88%)	0,441
Острый коронарный синдром, включая:	4 (11,76%)	8 (25,00%)	0,210
острый инфаркт миокарда	3 (8,82%)	3 (9,38%)	1,000
нестабильную стенокардию	1 (2,94%)	6 (18,75%)	0,051
ХБП	1 (2,94%)	0 (0,00%)	1,000
Курит	8 (34,78%)	5 (20,00%)	
Прекратил курить в прошлом	6 (24,00%)	4 (19,05%)	0,690
Злоупотребление алкоголем	3 (8,82%)	7 (21,88%)	0,066
Семейные сердечно-сосудистые заболевания	15 (44,12%)	14 (43,75%)	1,000
Гиподинамия	4 (11,76%)	3 (9,38%)	1,000
Абдоминальное ожирение	3 (8,82%)	3 (9,38%)	1,000
Фракция выброса ЛЖ, %	62,33±8,70	60,43±6,27	0,620
Вес, кг	79,00 [72,00;100,00]	83,50 [78,00;88,00]	0,735
ИМТ (кг/м ²)	27,00 [25,90;30,72]	27,44 [26,06;30,85]	0,895

ЛЖ – левый желудочек; представлена медиана и ее 25-й и 75-й перцентили (Ме [25;75])

Таблица 2

«index-ЧКВ». Ангиографические данные в группах без и с рестенозами (n=66)

Характеристики	Группа 1 (n=34) без рестенозов	Группа 2 (n=32) с рестенозами	p
Варианты кровоснабжения			
Левый	4 (11,76%)	4 (12,50%)	0,188
Правый	21 (61,76%)	25 (78,13%)	
Сбалансированный	9 (26,47%)	3 (9,38%)	
Классификации поражения коронарных артерий по эффективности вмешательства (АСС/АНА) (вероятность успеха / степень риска)			0,665
А (высокая / низкая)	12 (35,29%)	8 (25,00%)	
В (умеренная / умеренная)	13 (38,24%)	15 (46,88%)	
С (низкая / высокая)	9 (26,47%)	9 (28,13%)	
Референсный диаметр артерии в месте стентирования, мм	3,00 [2,75;3,50]	3,00 [3,00;3,50]	0,767
Стент без лекарственного покрытия (БЛПС)	14 (41,18%)	21 (65,63%)	0,054
Стент с лекарственным покрытием (ЛПС)	18 (52,94%)	8 (25,00%)	0,025
БЛПС + ЛПС	2 (5,88%)	3 (9,38%)	0,668
ЧКВ в двух и более сегментах	5 (14,71%)	12 (37,50%)	0,049

Резидуальный стеноз в стентированном сосуде, %	15,00 [0,00;50,00]	25,00 [5,00;60,00]	0,419
Диссекция после ЧКВ	3 (8,82%)	0 (0,00%)	0,239

ACC/AHA – Американский колледж кардиологов / Американская ассоциация сердца; представлена медиана, 25-й перцентиль и 75-й перцентиль (Ме [25;75])

При «follow-up КАГ/ЧКВ» не было существенной разницы по времени наблюдения между группами, сахарный диабет достоверно превалировал в группе 1 над группой 2 и достоверно чаще был ОКС как причина госпитализации в группе с рестенозами, чем без таковых (табл. 3).

В группе 2 степень сужения в рестенозе была 80%, при этом преобладал по характеристике диффузный процесс. Локализация рестенозов была преимущественно в системе левой коронарной артерии (табл. 4).

Прогрессирование нативного атеросклероза вне стента произошло в обеих группах, с некоторым преобладанием в группе с рестенозом (табл. 5).

Таблица 3

«Follow-up КАГ/ЧКВ». Клинические данные в группах без и с рестенозами (n=66)

Характеристики	Группа 1 (n=34) без рестенозов	Группа 2 (n=32) с рестенозами	p
Возраст (лет) «follow-up»	63,41±8,32	65,13±9,12	0,428
Время «follow-up, дней	619,50 [418,00;892,00]	655,00 [349,00;928,50]	0,865
Артериальная гипертензия	32 (94,12%)	29 (90,63%)	0,668
Дислипидемия	26 (76,47%)	29 (90,63%)	1,000
Диабет 2-го типа	13 (38,24%)	4 (12,50%)	0,024
Инсулинозависимость	2 (5,88%)	1 (3,13%)	1,000
ИМ в прошлом	22 (64,71%)	24 (75,00%)	0,428
ИМ между двумя госпитализациями	1 (2,94%)	2 (6,25%)	0,608
Клиническое ухудшение при хроническом течении ИБС	33 (97,06%)	23 (71,88%)	0,005
Острый коронарный синдром, включая:	1 (2,94%)	9 (28,13%)	0,005
острый инфаркт миокарда	0 (0,00%)	3 (9,38%)	0,108
нестабильную стенокардию	1 (2,94%)	6 (18,75%)	0,051
ХБП	3 (8,82%)	3 (9,38%)	1,000

представлена медиана, 25-й перцентиль и 75-й перцентиль (Ме [25;75])

Таблица 4

«Follow-up КАГ/ЧКВ» ангиографическая характеристика рестенозов (n=32)

Характеристики	Группа 2 с рестенозами
Степень рестеноза в месте имплантации стента в %	80 [75;99]
Тип рестеноза	
Локальный	11 (34,38%)
Диффузный	19 (59,38%)

Мультифокальный	2 (6,25%)
Артерия, в которой выявлен рестеноз	
Передняя межжелудочковая ветвь	13 (40,63%)
Огибающая ветвь	13 (40,63%)
Правая коронарная артерия	6 (18,75%)

представлена медиана, 25-й перцентиль и 75-й перцентиль (Ме [25;75])

Таблица 5

«Follow-up КАГ/ЧКВ» ангиографические данные в группах без рестенозов и с ними (n=66)

Характеристики	Группа 1 без рестенозов (n=34)	Группа 2 с рестенозами (n=32)	p
Прогрессирование нативного коронарного атеросклероза	13 (38,24%)	18 (56,25%)	0,167
Внутрикоронарный тромб	1 (2,94%)	3 (9,38%)	1,000

Повторное ЧКВ при «follow-up» достоверно чаще выполнялось в группе с рестенозами, чем без рестенозов (соответственно 71% и 97%, p=0,006).

По показателям липидного спектра достоверной разницы между группами 1 и 2 при «index-ЧКВ» не было. Глюкоза была выше в группе 1 по сравнению с группой 2 (соответственно Ме 5,8 [5,1;6,8] и Ме 5,3 [5,0;5,9], p=0,053) (табл. 6).

За время наблюдения («index ЧКВ» – «follow-up КАГ/ЧКВ») средние показатели по группам снизились для ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП и ТГ.

При межгрупповом сравнении при «follow-up КАГ/ЧКВ» отмечено: уровень ОХС выше в группе 1 (Ме 4,7 [4,3;5,7]), чем в группе 2 (Ме 4,5 [3,9;5,0]) (p=0,051), ХСнеЛВП достоверно выше в группе 1 по сравнению с группой 2 (соответственно Ме 3,6 [3,1;4,7] и Ме 3,3 [2,8;3,8], p=0,033). По показателям ХС ЛВП, ТГ, креатинина, глюкозы группы были сопоставимы.

Таблица 6

Динамические показатели липидного спектра и основных биохимических маркеров при сравнении групп без и с рестенозами при «index-ЧКВ» и «follow-up КАГ/ЧКВ»

	Группа 1 без рестенозов index (n=34)	Группа 2 с рестенозами index (n=32)	p index	Группа 1 без рестенозов follow-up (n=34)	Группа 2 с рестенозами follow-up (n=32)	p follo w-up	delta Группа 1 без рестенозов	delta Группа 2 с рестенозам и
ОХС, ммоль/л	5,30 [4,60;6,80]	5,10 [3,75;6,30]	0.210	4,70 [4,25;5,65]	4,50 [3,90;5,00]	0.051	-0,60 (-11,32%)	-0,60 (-12,24%)
ХС ЛНП, ммоль/л	2,96 [2,46;4,14]	3,08 [2,21;3,83]	0.659	2,84 [2,47;4,05]	2,58 [2,09;3,11]	0.082	-0,12 (-3,59%)	-0,39 (-12,70%)
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,70 [0,49;0,90]	0,68 [0,56;1,11]	0.970	0,68 [0,50;0,90]	0,67 [0,50;0,88]	0.817	-0,02 (-2,13%)	-0,01 (-1,28%)
ХС ЛВП,	1,20	1,07	0.240	1,08	1,19	0.645	-0,12 (-	0,12

ммоль/л	[0,97;1,39]	[0,87;1,37]		[0,88;1,26]	[0,88;1,26]		12,12%)	(12,12%)
ХСнеЛВП, ммоль/л	4,00 [3,16;5,39]	3,82 [2,59;5,09]	0.121	3,57 [3,09;4,71]	3,32 [2,78;3,80]	0.033	-0,43 (- 9,93%)	-0,50 (- 12,85%)
ТГ, ммоль/л	1,57 [1,07;2,37]	1,55 [1,21;2,42]	0.476	1,48 [1,09;1,98]	1,44 [0,97;2,04]	0.775	-0,09 (- 4,52%)	-0,11 (- 6,51%)
Креатинин мкмоль/л	99,00 [84,00;107,0 0]	94,50 [84,50;101,5 0]	0.985	94,00 [85,00;102,00]	90,50 [78,00;109,00]	0.377	-5,00 (- 4,92%)	-4,00 (- 4,17%)

представлена медиана, 25-й перцентиль и 75-й перцентиль (Ме [25;75])

Более высокий ХС ЛНП (в виде тенденции) отмечался в группе 1 по сравнению с группой 2 (соответственно Ме 2,8 [2,5;4,1] и Ме 2,6 [2,1;3,1], $p=0,082$).

Детальное подразделение величин показателей ХС ЛНП в зависимости от рекомендованных целевых значений представлено в таблице 7. Значения ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л при базовом определении были чаще у пациентов с клиническим ухудшением, наступившим на поздних сроках (группы поздних осложнений без и с рестенозами соответственно в 13,9% и 15%), чем на ранних сроках (группы 1 и 2 соответственно 4,4 и 4,0%). Разницы между группами с наличием и без рестенозов в стенке при уровне ХС ЛНП ниже 1,8 ммоль/л не было. Показатели менее 1,5 ммоль/л были исключительно редкими. Во всех группах независимо от сроков наблюдения и наличия рестенозов в стенке преобладали показатели более 2,6 ммоль/л.

Таблица 7

Целевые уровни липидных показателей на этапе «follow-up КАГ/ЧКВ»

Показатели	Поздние осложнения без рестенозов (n=34)	Поздние осложнения с рестенозами (n=32)	p
ОХС <4 ммоль/л	5 (14,71%)	8 (25,00%)	0.540
ХСнеЛВП <2,59 ммоль/л	3 (8,82%)	6 (18,75%)	0.477
ХС ЛНП <1,8 ммоль/л или 50%-ное уменьшение при базовых показателях 1,8–3,5 ммоль/л	1 (2,94%)	2 (6,25%)	1.000
ТГ <1,7 ммоль/л	17 (50,00%)	21 (65,63%)	0.582

В публикациях последних лет термин «неоатеросклероз» определен как устойчивое понятие поздних рестенозов после стентирования коронарных артерий, со свойственными традиционному атеросклерозу серьезными клиническими осложнениями, такими как острый коронарный синдром, в некоторых случаях с морфологическими находками в виде тромбоза коронарных артерий [3]. Визуализирующая картина, получаемая при внутрикоронарном ультразвуковом исследовании, особенно при оптической когерентной томографии, и с учетом накопленных морфологических данных позволяет различать фибромышечные пролиферации, свойственные ранним рестенозам, и неоатеросклероз [5]. Неоатеросклероз

характеризуется образованием липидных бляшек с элементами разрыва капсулы и тромбирования. Патогенез атеросклероза включает важнейший элемент – липидные изменения, что подтверждено прогностической значимостью показателей холестерина обмена и предполагаемой эффективностью гиполипидемической терапии, включая статины [6]. Этот фактор в определенной мере может распространяться и на формирование неоатеросклероза в стенке, который развивается на поздних сроках после ЧКВ.

Рассматриваемые в нашем исследовании больные по клиническим характеристикам и по поражению коронарных артерий оценивались как категория очень высокого и в некоторых случаях экстремального риска. В нашем исследовании в исходной фазе «index ЧКВ» большая часть пациентов была с высокими и умеренными цифрами ХС ЛНП, и не было различия по этим показателям между группами. При отдаленном повторном обследовании липидные характеристики улучшились в группах осложнений с и без рестенозов, включая снижение ХС ЛНП, которое было недостаточным для достижения целевых уровней, несмотря на строгие диетические рекомендации и применение статинов. На конечном этапе наблюдения «follow-up» отсутствие значимой разницы по липидным показателям между группами без и с рестенозами в стентах не дает оснований однозначно полагать о казуальной причине липидов в развития неоатеросклероза в поздних рестенозах.

В образовании рестенозов дополнительную роль могут играть другие факторы прогрессирования атеросклеротического процесса [7]: отмечено влияние повышенного уровня генетически детерминированного липопротеина (а) [8] и предполагается участие воспалительных и иммунных факторов, значение которых подтверждено эффективностью противовоспалительной терапии [9]. Обнаружены новые факторы, влияющие на ускоренное развитие атеросклероза в стентах с лекарственным покрытием, в частности «перилипипин 2» [10].

Заключение

На отдаленных сроках после ЧКВ липиды крови не достигали целевого уровня, и их показатели были хуже в группе без рестенозов, чем с рестенозами. Течение естественного атеросклероза остается доминирующим фактором клинического ухудшения на поздних сроках после стентирования коронарных артерий.

Список литературы

1. Habara S., Kadota K., Kuwayama A., Shimada T., Ohya M., Miura K., Amano H., Kubo S., Hyodo Y., Otsuru S., Tada T., Tanaka H., Fuku Y., Goto T. Late Restenosis After Both First-Generation and Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantations Occurs in Patients With Drug-

Eluting Stent Restenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016. V. 9 (12). pii: e004449. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004449.

2. Мазаев В.П., Комков А.А., Рязанова С.В. Развитие рестенозов в коронарных артериях на поздних сроках после чрескожных коронарных вмешательств при имплантации голометаллических или покрытых лекарством стентов в зависимости от клинических данных и факторов риска // *Современные проблемы науки и образования.* 2017. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26645>. DOI: 10.17513/spno.26645.

3. Комков А.А., Мазаев В.П., Рязанова С.В. Неоатеросклероз в стенте // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015. № 11 (6). С. 626-633.

4. Belloni F., Fracassi F., Sgueglia G., Musto C., Summaria F., Sardella G., Giulio Speciale G., Prati F., Altamura L., Rigattieri S., Proietti I., Patti G., Di Sciascio G., Berni A., Ricci R., Trani C., Niccoli G., Crea F. Early and late restenosis of drug-eluting stents: an observational study about predictors, clinical presentation and response to treatment (the LATE DES study). *Asia Intervention.* 2017. V. 3. P. 131-138. DOI: 10.4244/AIJ-D-16-00021.

5. Sabbah M., Kadota K., El-Eraky A., Kamal H.M., Abdellah A.T., El Hawary A. Comparison of in-stent neoatherosclerosis and tissue characteristics between early and late in-stent restenosis in second-generation drug-eluting stents: an optical coherence tomography study. *Int. J. Cardiovasc Imaging.* 2017. V. 33 (10). P. 1463-1472. DOI: 10.1007/s10554-017-1146-7.

6. Lee S.Y., Hur S.H., Lee S.G., Kim S.W., Shin D.H., Kim J.S., Kim B.K., Ko Y.G., Choi D., Jang Y., Hong M.K. Optical coherence tomographic observation of in-stent neoatherosclerosis in lesions with more than 50% neointimal area stenosis after second-generation drug-eluting stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015. V. 8. e001878. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001878.

7. Мазаев В.П., Комков А.А., Рязанова С.В. Клиническое состояние и факторы сердечно-сосудистого риска как отражение неоатеросклероза в стентированных коронарных артериях при позднем развитии рестенозов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016. № 15 (5). С. 64-69. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-64-69.

8. Willeit P., Ridker P.M., Nestel P.J., Simes J., Tonkin A.M., Pedersen T.R., Schwartz G.G., Olsson A.G., Colhoun H.M., Kronenberg F., Drechsler C., Wanner C., Mora S., Lesogor A., Tsimikas S. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet.* 2018. V. 392. P. 1311–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0.

9. Ridker P.M., Libby P., MacFadyen J.G., Thuren T., Ballantyne C., Fonseca F., Koenig W., Shimokawa H., Everett B.M., Glynn R.J. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and

incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J.* 2018. V. 39 (38). P. 3499-3507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy310.

10. Niccoli G., D'Amario D., Borovac J.A., Santangelo E., Scalone G., Fracassi F., Vergallo R., Vetrugno V., Copponi G., Severino A., Liuzzo G., Imaeva A., Siracusano A., Crea F. Perilipin 2 levels are increased in patients with in-stent neoatherosclerosis: A clue to mechanisms of accelerated plaque formation after drug-eluting stent implantation. *Int. J. Cardiol.* 2018.V. 1. 258. P. 55-58. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.074.