

На правах рукописи

Еникеева Алина Мухаматдаутовна

**Клинико-лабораторные параметры в оценке риска рестеноза стентов
коронарных артерий у больных стабильной стенокардией**

3.1.20. Кардиология

**Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук**

Оренбург – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Загидуллин Науфаль Шамилевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

Официальные оппоненты:

Маянская Светлана Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова», заведующий кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Ульяновск).

Защита диссертации состоится «__» __2026г. в __ часов на заседании диссертационного совета 21.2.049.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (460014 г. Оренбург, проспект Парковый, 7) и на сайте (<http://www.orgma.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2026г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор

Бугрова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих лет являются ведущей причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире. По данным ВОЗ на 2020 год, количество смертей от болезней системы кровообращения возросло на два миллиона в сравнении с 2000 г., и составило 9 млн случаев в год. Это составляет 16% от всех случаев смерти в мире (ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг.)

Самым распространенным заболеванием системы кровообращения является ишемическая болезнь сердца (ИБС), вызывающая такие грозные осложнения, как инфаркт миокарда (ИМ) и хроническая сердечная недостаточность. За последние годы прогноз выживаемости пациентов, перенесших ИМ, значительно улучшился, благодаря повсеместному распространению реваскуляризирующих методов лечения ИМ, а именно чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Около 10% ЧКВ в Соединенных Штатах направлены на восстановление рестеноза стента (J. Wang, 2022). Рестеноз внутри стента развивается по разным данным в 2-10% случаев после перенесенного ЧКВ. По сравнению с реваскуляризацией поражений *de novo*, лечение рестеноза стента коронарных артерий связано с повышенной сложностью и худшими клиническими исходами (P. Wang, 2020, I.D. Moussa, 2020).

В настоящее время известные факторы риска рестеноза коронарных артерий можно разделить на три группы: связанные с пациентом, связанные с сосудом и связанные с процедурой (R. Mehran, 1999). Факторы риска, связанные с пациентом, включают возраст пациента, сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет), генетические заболевания и системное воспаление; связанные с коронарными артериями включают сложные кальцинированные, бифуркационные, протяженные поражения сосудов, а также поражение сосудов малого диаметра и многососудистое поражение; и, наконец, факторы риска, связанные с ЧКВ, которые включают недораскрытие стента, чрезмерную дилатацию стента, перелом стента и повреждение полимера (L.Z. Vanags, 2018, G.G. Stefanini, 2017, F. Alfonso, 2014).

Все вышеуказанное определяет актуальность поиска новых факторов риска развития рестеноза коронарных артерий после чрескожного коронарного вмешательства, знание о которых позволит предупреждать или своевременно диагностировать это грозное осложнение.

Степень разработанности темы исследования. Учитывая значительное число публикаций, наличие современных и продолжающихся исследований, рестенозы коронарных артерий остаются актуальной проблемой. Факторы риска рестеноза внутри стента активно изучаются отечественными и зарубежными авторами, ведутся поиски предикторов развития рестеноза коронарных артерий, новых лекарственных препаратов, внедряются стенты нового поколения. Несмотря на это, процент рестенозирования стентов остается высоким. Знание факторов риска, позволит скорректировать и улучшить результаты лечения путем выработки персонализированной схемы лечения, подбора используемых материалов и особенностей техники стентирования, регулярного и тщательного амбулаторного мониторинга пациента. Определение сывороточных кардиоспецифических биомаркеров, способных явиться предикторами развития рестеноза является краеугольным камнем в ранней диагностике и предупреждении такого грозного осложнения чрескожного коронарного вмешательства как рестеноз.

Цель исследования: исследование клинических и лабораторных факторов риска рестеноза стентов коронарных артерий у больных стабильной стенокардией в долгосрочном исследовании.

Задачи исследования:

1. В ретроспективном исследовании у больных стабильной стенокардией и проведенным чрескожным коронарным вмешательством исследовать наличие и отсутствие рестенозирования коронарных артерий.
2. На основании систематического литературного анализа провести поиск факторов риска развития рестеноза коронарных артерий.
3. У пациентов с развивающимся коронарным рестенозом и без коронарного рестеноза, выявленных при ретроспективном анализе, исследовать клинико-демографические характеристики.
4. Провести анализ клинико-демографических факторов риска развития рестеноза у пациентов с коронарным рестенозом и у пациентов с его отсутствием.
5. Определить значимость кардиоспецифических сывороточных биомаркеров у пациентов с коронарным рестенозом и у пациентов с его отсутствием.

Научная новизна. В ходе исследования определены технические особенности чрескожного коронарного вмешательства и поражения коронарных артерий, являющиеся прогностическими критериями вероятности развития рестеноза коронарных артерий.

Определено, что локализация поражения в бассейне передней межжелудочковой артерии, поражение коронарных сосудов малого диаметра и протяженное поражение увеличивает риск развития рестеноза коронарных артерий после чрескожного коронарного вмешательства.

Определено, что такие факторы риска как отягощенная наследственность, мужской пол, перенесенный инфаркт миокарда ассоциированы с более высоким риском развития рестеноза коронарных артерий.

В ходе исследования получены новые данные о взаимосвязи между уровнями кардиоспецифических сывороточных биомаркеров и развитием рестеноза стента коронарных артерий. Повышение аланинаминотрансферазы и снижение уровня аполипопротеина А1 в сыворотке пациентов ассоциировано с более высоким риском развития рестеноза коронарных артерий у больных стабильной стенокардией после перенесенного чрескожного коронарного вмешательства.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Предложено определять уровень аполипопротеина А1 в крови больных стабильной стенокардией после проведенного чрескожного вмешательства для определения повышенного риска развития рестеноза коронарных артерий.

2. Предложен тщательный амбулаторный мониторинг больных стабильной стенокардией после перенесенного чрескожного коронарного вмешательства со сниженным уровнем аполипопротеина А1 для раннего выявления рестеноза коронарных артерий и предупреждения развития острого коронарного синдрома.

3. На основе полученных данных выработан комплексный алгоритм по использованию клинико-демографических характеристик, особенностей коронарных артерий и уровня кардиоспецифических сывороточных биомаркеров в диагностике и прогнозировании развития рестеноза коронарных у больных стабильной стенокардией после чрескожного коронарного вмешательства.

4. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней БГМУ, внедрены в практическую работу кардиологического отделения ГБУЗ РКЦ г. Уфы.

Методология и методы исследования. Исследование проводилось на базе второго кардиологического отделения ГБУЗ РКЦ г. Уфа в период с 2015-2022 гг.

На первом этапе был проведен систематический литературный анализ доступных источников для выявления предикторов рестеноза коронарных артерий с использованием данных из российских и зарубежных публикаций.

На следующем этапе было рассмотрено 15000 историй болезни больных стабильной стенокардией, перенесших коронароангиографию в ГБУЗ РКЦ г. Уфа с 2015 по 2020 гг., из которых, на основании вышеуказанных критериев, в исследование было включено 798 пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы: со случившимся рестенозом (516) и без рестеноза (282). На данном этапе исследования проводился статистический анализ демографических показателей, сопутствующих патологий и факторов риска. Период наблюдения составил 60 месяцев.

На следующем этапе был проведен отбор пациентов для изучения биомаркерных показателей. Был выбран 181 пациент, 67 пациентов с рестенозом и 114 пациентов без него.

Кардиоспецифические сывороточные биомаркеры определялись натощак в 8:00 утра. Плазма была получена центрифугированием в течение 15 минут при 1000 оборотах не позднее, чем через 30 минут от момента сбора крови, сыворотка была заморожена и хранилась при температуре -70°C. Концентрация биомаркеров аполипопротеина A1, аполипопротеина B1, NT-proBNP, цистатина C, БСЖК, sST2 определялась с помощью иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Частота развития рестеноза у больных со стабильной стенокардией и стентированными коронарными артериями составляет 8,3% в пятилетнем наблюдении. Локализация поражения в передней межжелудочковой артерии увеличивает риск развития рестеноза.

2. Пациенты, имеющие такие факторы риска как отягощенная наследственность, мужской пол, перенесенный инфаркт миокарда, протяженные поражение сосудов малого диаметра ассоциированы с более высоким риском развития рестеноза коронарных артерий.

3. Повышенный уровень аланинаминотрансферазы и снижение уровня аполипопротеина A1 ассоциированы с более высоким риском развития рестеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией после перенесенного чрескожного коронарного вмешательства.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Полученные данные соответствуют направлению исследования, в частности пункту 5.14 паспорта научной специальности 3.1.20. Кардиология.

Степень достоверности и аprobация результатов.

Достоверность полученных результатов обосновывается статистической обработкой. Проведен анализ достоверности первичной документации (база данных ПРОМЕД, историй болезни, свидетельств о смерти). Основные

положения и материалы работы доложены и обсуждены при демонстрации постерного доклада на Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Москва, 2023), конгрессе Азиатско-Тихоокеанского Общества кардиологов (Дубай, 2024), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Казань, 2025).

Апробация диссертационной работы была представлена на заседании проблемной комиссии «Кардиология» и кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ от 21.03.2025г. (протокол №2).

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах научного процесса. Автором лично проведен углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы, проведены клиническое обследование, лечение и динамическое наблюдение больных со стабильной стенокардией, перенесших стентирование коронарных артерий. Личный вклад автора также состоит в непосредственном участии во всех этапах подготовки диссертационного исследования, в планировании научной работы, статистической обработке с описанием полученных результатов, публикации статей и тезисов, написание и оформление рукописи диссертации. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях соискателем лично (или в соавторстве).

Публикации по теме диссертации. Материалы диссертации отражены в 6 научных работах, из них 3 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов кандидатских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 145 источников, в том числе 9 отечественных и 136 зарубежных авторов. Текст содержит клинические примеры, иллюстрирован 16 таблицами и 32 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Дизайн исследования - комбинация ретроспективного (выявление пациентов с рестенозом коронарных артерий) и проспективного исследования (исследование сывороточных кардиоспецифических биомаркеров рестеноза).

Был проведен систематический литературный анализ доступных источников для выявления предикторов рестеноза коронарных артерий с использованием данных из российских и зарубежных публикаций. Критериями поиска стали научные работы, опубликованные не ранее 2002 года, в которых анализировались факторы риска коронарного рестеноза, а

также отдаленные результаты, конечные точки и показатели выживаемости пациентов после стентирования в зависимости от типа покрытия стента (голометаллический стент или стент с лекарственным покрытием).

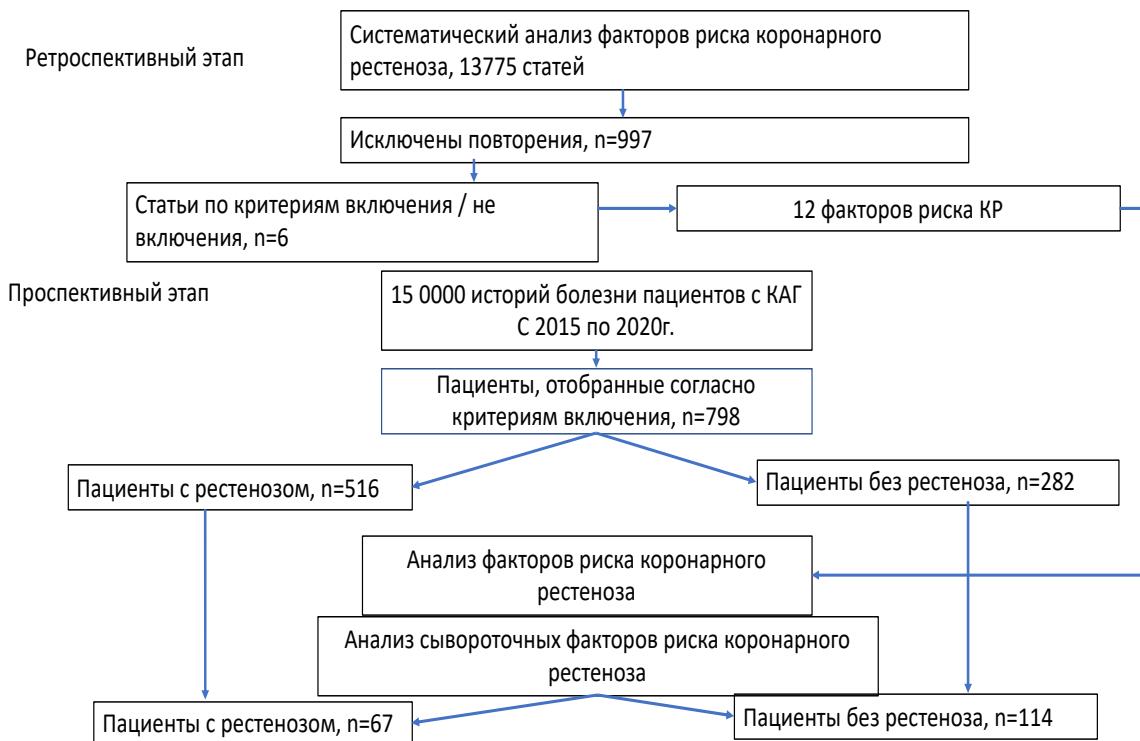


Рисунок 1 - Дизайн исследования

На первом этапе был проведен анализ 15000 историй болезни пациентов, перенесших коронароангиографию (КАГ) за период с 2015 по 2020 год в Республиканском кардиологическом центре. В исследование было включено 798 пациентов, у которых при проведении КАГ были выявлены гемодинамически значимые стенозы, которые в последующем привели к проведению эндоваскулярного вмешательства – стентирования. Среди 798 пациентов были выявлены пациенты со случившимся рестенозом (516) и без рестеноза (282). На данном этапе исследования проводился статистический анализ демографических показателей, сопутствующих патологий и факторов риска.

У всех пациентов был верифицирован диагноз стабильной стенокардии, подтвержденный на основании сведений о факторах риска, клинической картины, данных лабораторно-инструментальной диагностики и по данным КАГ. У всех пациентов во время КАГ были выявлены гемодинамически значимые стенозы, которые в последующем привели к проведению эндоваскулярного вмешательства – стентирования.

Отбор пациентов проводился с учетом критериев включения и невключения.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, диагноз ИБС, стабильная стенокардия, перенесенное чрескожное коронарное вмешательство – стентирование коронарных артерий, информированное согласие.

Критерии невключения: пациенты моложе 18 лет; ранний рестеноз или тромбоз стента (до 30 дней чрескожного коронарного вмешательства); трансплантированное сердце; тяжелая почечная или печеночная недостаточность; тяжелые заболевания соединительной ткани, требующие постоянного приема глюкокортикоидов и другой контролирующей терапии; семейная гиперхолестеринемия; рак, требующий химиотерапии и лучевой терапии после чрескожного коронарного вмешательства. беременность, ранний послеродовой период, период лактации.

Пациенты были разделены на 2 группы: со случившимся рестенозом (516) и без рестеноза (282). На данном этапе исследования проводился статистический анализ демографических показателей, сопутствующей патологии и факторов риска. Период наблюдения составил 60 месяцев. Конечные точки (смерть, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная госпитализация и повторная реваскуляризация) определялись для всех пациентов в течение 5 лет. Проводились одно- и многомерные анализы выживаемости (например, регрессии Кокса) и анализ Каплана-Майера. Было проведено сравнение клинико-демографических характеристик у пациентов с рестенозом (n=67) и пациентов без рестеноза (n=114). Было выявлено статистически значимое различие в распределении по полу у сформированных групп ($p=0,047$). В связи с этим для корректного сравнения групп пациентов с рестенозом и без него к 60-му месяцу наблюдения после проведенного стентирования была проведена процедура псевдорандомизации методом Propensity Score Matching, где в качестве конфаундера выступал пол пациента. В качестве способа сопоставления (мэтчинга) для рандомизированного отбора в группы применялся метод “ближайшего соседа”, позволивший получить сбалансированные группы пациентов с рестенозом и без него по 66 пациентов в каждой. В полученных группах пациентов проводили сравнение клинико-демографических характеристик и показателей сывороточных биомаркеров, полученных в самом начале исследования.

На втором этапе пациенты был приглашены для анализа сывороточных биомаркеров крови. Пациенты отбирались в 2 группы по наличию и отсутствию гемодинамически значимого рестеноза. Гемодинамически значимым считался рестеноз в стенте коронарных артерий более 75%, либо рестеноз в стенте ствола левой коронарной артерии (ЛКА) более 50%, который повлек за собой потребность в рестентировании. В группу пациентов с рестенозом было отобрано при ретроспективном анализе сплошным образом 67 человек, в контрольную группу пациентов без рестеноза – 114 пациента. Всем пациентам первично были установлены стенты с лекарственным покрытием (СЛП). Рестеноз развивался через 18,5 (13,8; 26,4) месяцев после

стентирования. Анализ сывороточных маркеров проводился через 26,4 (21,7; 31,2) месяцев после наступления рестеноза.

Был выбран 181 пациент, 67 пациентов с рестенозом и 114 пациентов без него. Пациенты были приглашены для контрольного осмотра, в ходе которого проводилось общеклиническое обследование с оценкой жалоб и клинического статуса, лабораторное обследование с проведением биохимического анализа крови, электрокардиография, а также исследование уровня сывороточных биомаркеров: аполипопротеин A1 (АпоA1), аполипопротеин B1 (Апо B1), белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (sST2).

Биомаркеры определялись натощак в 8:00 утра. Плазма была получена центрифугированием в течение 15 минут при 1000 оборотах не позднее, чем через 30 минут от момента сбора крови, сыворотка была заморожена и хранилась при температуре -70°C. Концентрация биомаркеров Апо A1, Апо B1, NT-proBNP, цистатин С, БСЖК и sST2 определялась с помощью иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия).

Результаты собственных исследований. Был проведен сбор всех необходимых данных на основе ретроспективного анализа в период с 2015 по 2020 годы (выборка 5 лет). Были проанализированы и статистически обработаны 798 электронных историй болезни пациентов, выбранных согласно критериям включения/невключения.

У этих пациентов были проанализированы следующие параметры: половозрастная характеристика, пораженный сегмент по результатам первой КАГ в группе рестеноза и контрольной группе, диаметр и длина установленного номинального стента в обеих группах, процент рестеноза в группе с развившимся рестенозом, регулярная терапия по группам препаратов в обеих группах.

В результате анализа было выявлено, что частота рестенозов составила 8,3%, рестеноз чаще встречался у мужчин (78,1%), средний возраст пациентов с рестенозом составил 67 лет, преобладало поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), а именно 6 сегмента (39,9%), так же часто встречалось поражение правой коронарной артерии (ПКА), 2 сегмента (24,6%). Диаметр и длина установленного номинального стента в обеих группах составили 2,9 мм и 29 мм соответственно. Процент потери просвета стентированной артерии в группе с развившимся рестенозом составил 85,3%. Группы были сопоставимы по принимаемой терапии. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь (92,8%), ИМ (61,3%), сахарный диабет (21,3%), факторами риска - курение (23,8%) и отягощенная наследственность (17,7%).

На этапе систематического анализа были проанализированы публикации в базах данных PubMed и eLibrary. Всего было идентифицировано 13 775 полнотекстовых статей с использованием ключевого словосочетания «коронарный рестеноз внутри стента» (PubMed: 11 950; eLibrary: 1 825). На этапе первичного скрининга осталось 997 статей, за исключением дубликатов

и статей, не соответствующих теме. После подробного обзора для дальнейшего анализа была отобрана 61 полнотекстовая публикация для дальнейшего анализа. В конечном отборе осталось только шесть полнотекстовых статей, что позволило идентифицировать 10 потенциальных предикторов развития рестеноза: курение, пол, отягощенная наследственность, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, инфаркт миокарда в анамнезе, гипертоническая болезнь, номинальный диаметр стента, возраст на момент первого стентирования, использование стента без лекарственного покрытия.

На втором этапе был проведен анализ факторов риска развития коронарных рестенозов в нашем исследовании с учетом тех факторов риска, которые были определены при систематическом литературном анализе.

Были отобраны пациенты на основе ретроспективного анализа пациентов с рестенозом коронарных артерий с 2015 по 2020 год (5-летняя выборка). После исключения неполных и некачественных данных общий размер выборки составил 798 пациентов и девять факторов риска (переменных). В таблице 1 представлено сравнение двух групп (пациентов с рестенозом и без него) на основе частоты встречаемости факторов риска коронарного рестеноза.

Таблица 1 - Результат сравнения групп по частоте встречаемости факторов риска

Предикторы риска развития рестеноза	Группа пациентов без рестеноза (n=282)	Группа пациентов с рестенозом (n=516)	p-уровень
	<i>Me (Q₁, Q₃) или частота (%)</i>		
Курение	14 (25,9%)	57 (15,3%)	0,476
Пол пациента (муж/жен)	202/80	402/113	0,001**
Наследственность	2 (9%)	39 (10,48%)	0,993
Фибрилляция предсердий	35 (12,41%)	47 (9,49%)	0,176
Трепетание предсердий	30 (10,64%)	7 (1,41%)	0,0012*
Инфаркт миокарда в анамнезе	178 (63,12%)	368 (73,9%)	0,033*
Гипертоническая болезнь	257 (91,46%)	465 (93,56%)	0,065
Номинальный диаметр стента	3 (2,75; 3,5)	3 (2,75; 3,5)	<0,001***
Возраст пациента на момент первого стентирования, лет	61,68 (55,09; 67,05)	59,53 (54,29; 66,19)	0,123

Наличие покрытия у стента	90 (31,25%)	68 (17,66%)	0,001**
---------------------------	-------------	-------------	---------

Прим: *, **, *** - различия статистически значимы при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно.

Используя выбранные факторы риска в качестве потенциальных предикторов коронарного рестеноза, была построена модель развития рестеноза Кокса. В таблице 2 представлены значения коэффициента регрессии Кокса для каждого предиктора, рассчитанные на основе ОР, пределов 95% ДИ (определенных с помощью формулы Гринвуда) и соответствующего р-уровня ошибки для отклонения нулевой гипотезы.

Таблица 2 - Результаты оценивания модели Кокса

Признак	Коэффициент	Отношение рисков, ОР	ДИ для ОР (95%)	р-уровень
Пол/мужской	0,785	2,194	1,5-3,22	<0,001
Инфаркт миокарда	0,0934	1,098	1,05-1,15	0,045
Маленький диаметр стеноза (менее 2,5 мм)	-0,338	0,713	0,58-0,87	0,001
Тип стента	-0,591	0,554	0,41-0,75	0,0001

На рисунке 2 представлены кривые выживаемости пациентов после имплантации СЛП или голометаллического стента (ГМС). График иллюстрирует, что тип стента значительно влияет на развитие рестеноза – имплантация ГМС в первые несколько месяцев приводит к резкому увеличению частоты рестеноза, а вероятность отсутствия нежелательных явлений в течение 60 месяцев резко снижается. Это подтверждается логранговым тестом, который отвергает нулевую гипотезу об отсутствии разницы в вероятности рестеноза через 60 месяцев после имплантации СЛП или ГМС ($p<0,001$).

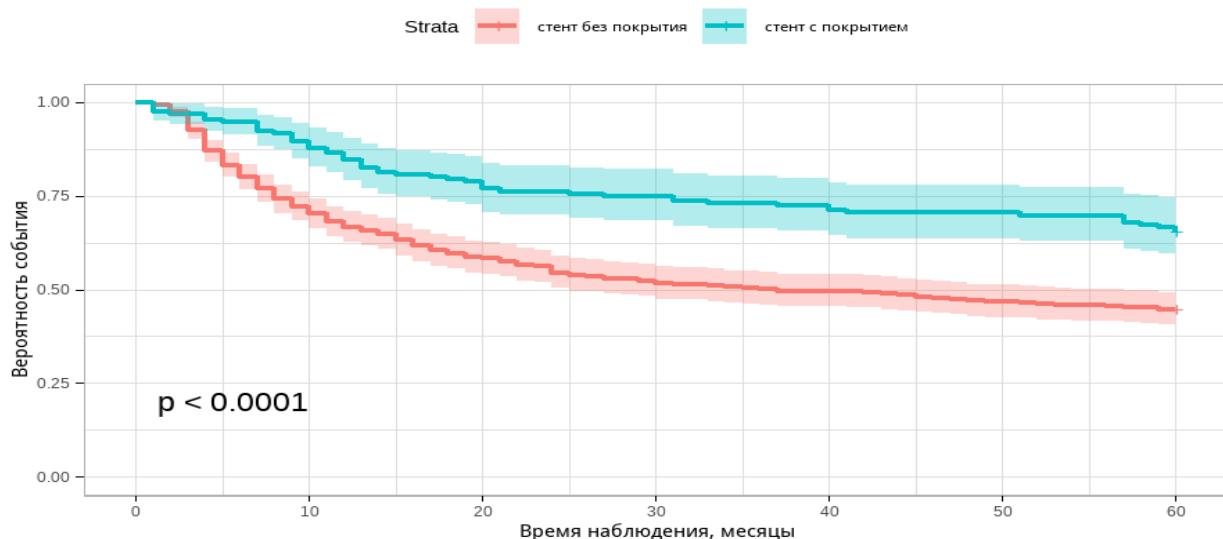


Рисунок 2 - Кривые Каплана-Майера по оценке функций до наступления рестеноза в зависимости от наличия покрытия у стента

Таким образом, в ретроспективном анализе были выявлены следующие факторы риска рестеноза: мужской пол почти в 2 раза повышал вероятность развития риска рестеноза (ОР=2,194, ДИ: 1,5-3,22), ИМ повышал риск возникновения рестеноза в 1,1 раз (ОР =1,098, ДИ: 1,05-1,15), средний диаметр стеноза (2,75-3,5 мм) снижал риск развития рестеноза (ОР =0,713, ДИ: 0,58-0,87), в то время как малый диаметр поражения увеличивал эту вероятность (ОР 1,69, ДИ: 1,62-1,78), применение СЛП снижало риск развития рестеноза коронарных артерий почти в 2 раза в сравнении с применением ГМС (ОР =0,554, ДИ: 0,41-0,75).

На следующем этапе исследования доступные пациенты сплошным методом вызывались для анализа сывороточных биомаркеров крови. В результате было сформировано 2 группы для анализа: 67 пациентов с рестенозом и 114 – без рестеноза.

В таблице 3 представлено сравнение клинико-демографических показателей двух групп: 1 – группа пациентов без рестеноза, 2 – с рестенозом. Рестеноз гораздо чаще наблюдался у мужчин по сравнению с отсутствием рестеноза ($p=0,047$).

Таблица 3 – Клинико-демографическое сравнение особенностей пациентов с ИБС с наличием и отсутствием рестеноза коронарных артерий

	Все пациенты (n=181)	Без рестеноза (n=114)	С рестенозом (n=67)	p -уровень
		$Me (Q_1, Q_3)$ или частота (%)		
Пол (муж / жен), n (%)	134/47 (74,0/26)	79/35 (69,3/30,7)	55/12 (82,1/17,9)	$p=0,047^*$

Возраст, лет	67,5 (62,0;72,0)	68 (62;72,75)	67 (62,5;71,5)	p=0,301
ИМТ, кг/м ²	28,98 (26,2;32)	29 (26,6;33)	28,74 (25,3;31,4)	p=0,542
Наследственность, n (%)	32 (17,7)	17 (14,9)	15 (22,4)	p=0,303
Курение, n (%)	43 (23,8)	24 (21,1)	19 (28,4)	p=0,265
Синусовый ритм, n (%)	160 (90,4)	98 (89,96)	62 (92,5)	p=0,071
Фибрилляция предсердий, n (%)	21 (11,9)	13(11,4)	8 (11,9)	p=0,919
Трепетание предсердий, n (%)	17(9,4)	10 (8,8)	7 (10,4)	p=0,892
ИМ в анамнезе, n (%)	111 (61,3)	76 (66,7)	35 (52,2)	p=0,090
АГ, n (%)	168 (92,8)	103 (90,4)	65 (97,0)	p=0,200
СД2, n (%)	44 (24,3)	28 (24,6)	16 (23,9)	p=0,675
САД, мм рт. ст.	130 (126;150)	130 (130; 145,5)	130 (124;150)	p=0,675
ДАД, мм рт. ст.	84 (80;90)	84 (80;85,5)	84 (80;90)	p=0,752
ФВ ЛЖ, %	58 (48;65)	58 (46;65)	59 (49;64)	p=0,757

Прим.: АГ- артериальная гипертензия; ДАД- диастолическое артериальное давление; ИМ- инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; * - p<0,05.

Поскольку отбор в группы осуществлялся сплошным образом и пациенты самостоятельно приходили на исследование сывороточных биомаркеров, то такое исследования нельзя считать рандомизированным. Действительно, группы были несбалансированы по полу (больше мужчин в группе рестеноза, p<0,05) и для получения достоверных результатов потребовалось проведение процедуры псевдорандомизации Propensity Score Matching (PSM). На рисунке 3 представлено сравнение распределения по полу в сформированных группах по признаку наличия рестеноза до и после процедуры псевдорандомизации. После проведения PSM группы по полу имели одинаковое распределение.

В таблице 4 представлены результаты сравнения частот встречаемости факторов у пациентов в новых группах после псевдорандомизации с наличием и отсутствием рестеноза в период до 5 лет после стентирования. Генетическая предрасположенность значимо чаще встречалась в группе с рестенозом (p=0,24), синусовый ритм также значимо преобладал среди пациентов с рестенозом (p=0,020), а по остальным признакам значимых различий выявлено не было (p>0,05).

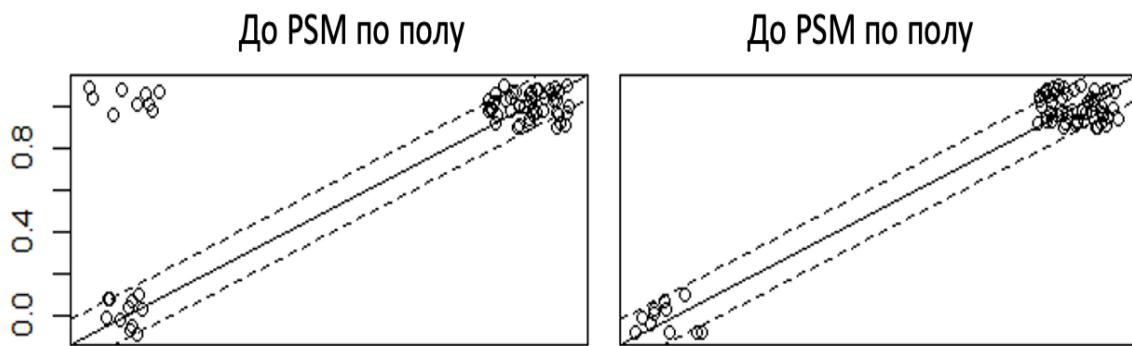


Рисунок 3 – Графики eQQ Plots при сравнении распределения по полу в сформированных группах по признаку наличия рестеноза до и после процедуры псевдорандомизации.

Таблица 4 – Сравнение кардиоваскулярных анамнестических факторов риска развития коронарного рестеноза после проведения Propensity Score Matching

Показатели	Без рестеноза (n=66)	С рестенозом (n=66)	Р-уровень различий
	Абсолютная и относительная частота (%)		
Наследственность	3 (4,5%)	11 (16,7%)	p=0,024*
Курение	13 (19,7%)	15 (22,7%)	p=0,671
Синусовый ритм	55 (22,7%)	64 (97%)	p=0,020*,#
Аритмия	37 (56,1%)	41 (62,1%)	p=0,479
Фибрилляция предсердий	7 (10,6%)	7 (10,6%)	p=1,0
Трепетание предсердий	3 (4,5%)	7 (10,6%)	p=0,189
ИМ в анамнезе	40 (60,6%)	35 (53%)	p=0,380
АГ	58 (87,9%)	64 (97%)	p=0,101#
СД2	18 (27,3%)	16 (24,2%)	p=0,691

Прим.: АГ- артериальная гипертензия; ИМ- инфаркт миокарда; СД2 – сахарный диабет 2 типа; * – различия значимы при $p<0,05$, # – в тесте хи-квадрат выполнялась поправка на правдоподобие.

В таблице 5 приводится результат сравнения непрерывных признаков для пациентов с наличием и отсутствием рестеноза в период до 5 лет наблюдения после процедуры «выравнивания» показателей за счет метода PSM. У пациентов с рестенозом по сравнению с его отсутствием было отмечено повышение биомаркера АЛТ ($p=0,031$) и снижение – Аро А1 ($p=0,048$), а при уровне значимости $p<0,1$ - увеличение - sST2 ($p=0,068$).

Таблица 5 - Результаты сравнения клинико-демографических признаков и кардиоваскулярных биомаркеров пациентов с наличием и отсутствием рестеноза после проведения PSM

Показатели	Отсутствие рестеноза (n=66)	Наличие рестеноза (n=66)	Р- уровень различий
	$Me (Q_1, Q_3)$		
Возраст	66 (62; 71)	67,5 (61; 72)	p=0,959
ФВ ЛЖ, %	58,5 (49; 64,3)	60 (48; 65)	p=0,773
ИМТ, кг/м ²	28,98 (26,2; 31,5)	28,85 (26,5; 33,25)	p=0,337
АСТ, ед/л	22 (18,5; 29,5)	23,0 (19,5; 32,5)	p=0,349
АЛТ, ед/л	22 (15,5; 29,0)	27,4 (19,1; 37,5)	p=0,031*
КФК, ед/л	94,1 (72; 145,5)	116,5 (74,0; 171,8)	p=0,707
Мочевина, ммоль/л	5,8 (4,7; 7,7)	6,2 (5,1; 7,7)	p=0,405
КФК-МВ, ед/л	11,8 (8,4; 20,8)	11,8 (8,4; 20,8)	p=0,766
Холестерин, ммоль/л	3,89 (3,37; 4,5)	3,89 (3,37; 4,5)	p=0,613
Триглицериды, ммоль/л	1,47 (1,1; 2,24)	1,63 (1,24; 2,24)	p=0,540
ЛПВП, ммоль/л	0,96 (0,86; 1,08)	1,0 (0,86; 1,19)	p=0,279
ЛПНП, ммоль/л	1,82 (1,47; 2,09)	1,79 (1,41; 2,41)	p=0,948
Глюкоза, ммоль/л	6,7 (5,6; 8,5)	6,7 (5,9; 8,6)	p=0,543
Магний, ммоль/л	0,86 (0,77; 0,91)	0,87 (0,78; 0,95)	p=0,393
Апо A1, мг/дл	126 (108; 143)	115 (103; 134)	p=0,048*
Апо B, мг/дл	77 (63,3; 86,3)	71,5 (59; 96)	p=0,969
NT-proBNP, пг/мл	3,8 (0,0; 62,8)	0,0 (0,0; 80,16)	p=0,934
TnI, нг/л	0,018 (0,004; 0,05)	0,017 (0,004; 0,038)	p=0,289
Миоглобин, мкг/л	11,01 (7,28; 16,19)	12,8 (7,9; 18,4)	p=0,706
Цистатин С, мг/л	0,94 (0,77; 1,15)	0,99 (0,78; 1,18)	p=0,415
СРБ, мг/л	3,89 (1,71; 9,06)	3,42 (1,48; 6,54)	p=0,479
БСЖК, нг/мл	0,149 (0,098; 0,267)	0,179 (0,096; 0,243)	p=0,715
sST2, нг/мл	15,2 (13,7; 24,1)	16,9 (14,9; 27,9)	p=0,068

Прим.: АЛТ – аланинаминотрансфераза; Апо A1 – аполипопротеин A1; Апо B1 – аполипопротеин B1; АСТ – аспартатаминотрансфераза; БСЖК – белок,

связывающий жирные кислоты; ИМТ – индекс массы тела; КФК – креатинфосфокиназа; КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – мозговой натрийуретический гормон; sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2; ТnI – тропонин I; * – различия значимы при $p<0,05$ и $p<0,1$, соответственно.

В результате анализа кардиоваскулярных биомаркеров в сыворотке крови было выявлено статистически значимое повышение АЛТ ($p=0,031$) у пациентов с рестенозом по сравнению с пациентами без рестеноза, снижение - уровня Апо A1 ($p=0,048$).

Таким образом, в нашем исследовании были исследованы клинико-демографические особенности 516 пациентов с рестенозом. Развитие рестеноза чаще встречалось у пожилых мужчин с преимущественным поражением ПМЖВ, с высокой частотой заболеваемости артериальной гипертензией, сахарным диабетом и перенесенным ИМ в анамнезе. По данным систематического анализа 13775 статей было выявлено 10 факторов риска: курение, пол, отягощенная наследственность, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, инфаркт миокарда в анамнезе, гипертоническая болезнь, диаметр стента, возраст на момент первого стентирования, наличие покрытия у стента. В проведенном нами ретроспективном анализе были выявлены следующие факторы риска рестеноза: мужской пол, инфаркт миокарда, малый диаметр стента, наличие лекарственного покрытия стента. В результате анализа кардиоваскулярных биомаркеров в сыворотке крови было выявлено статистически значимое повышение АЛТ ($p=0,031$) у пациентов с рестенозом по сравнению с пациентами без рестеноза и в группе рестеноза - снижение уровня Апо A1 ($p=0,048$), что позволяет расценить уровень АпоA1 в качестве независимого предиктора развития рестеноза коронарных артерий.

Определение сывороточных биомаркеров, способных явиться предикторами развития рестеноза является краеугольным камнем в ранней диагностике и предупреждении такого грозного осложнения ЧКВ как рестеноз. Согласно данным нашего исследования, определение АпоA1 у пациентов после перенесенного ЧКВ может явиться прогностическим критерием рестеноза и позволит профилактировать и минимизировать неблагоприятные последствия и исходы ЧКВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании частота рестенозов составила 8,3%, рестеноз чаще встречался у мужчин (78,1%), средний возраст пациентов с рестенозом составил 67 лет, преобладало поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), а именно 6 сегмента (39,9%), так же встречалось поражение правой коронарной артерии (ПКА), 2 сегмента (24,6%). Диаметр и длина установленного стента в обеих группах составили 2,9 мм и 29 мм соответственно. Процент потери просвета стентированной артерии в группе с

развившимся рестенозом составил 85,3%. Группы были сопоставимы по принимаемой терапии. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь (92,8%), инфаркт миокарда (61,3%), сахарный диабет (21,3%), факторами риска - курение (23,8%) и наследственность (17,7%).

В результате систематического литературного анализа выявлено 10 предикторов риска развития рестеноза коронарных артерий: мужской пол, перенесенный инфаркт миокарда, малый диаметр пораженной коронарной артерии, применение стента без лекарственного покрытия.

При ретроспективном анализе выявлены следующие факторы риска рестеноза: мужской пол почти в 2 раза повышал вероятность развития риска рестеноза ($OP=2.194$, ДИ: 1,5-3,22), инфаркт миокарда повышал риск возникновения рестеноза в 1,1 раз, то есть практически на 10% ($OP =1.098$, ДИ: 1,05-1,15), средний диаметр пораженного коронарного сосуда (2,75-3,5 мм) снижал риск развития рестеноза ($OP =0.713$, ДИ: 0.58-0.87), в то время как малый диаметр пораженного коронарного сосуда увеличивал эту вероятность ($OP 1,69$, ДИ: 1.62-1.78), применение стента с лекарственным покрытием снижало риск развития рестеноза коронарных артерий почти в 2 раза в сравнении с применением стента без лекарственного покрытия ($OP =0.554$, ДИ: 0.41-0.75).

Определено статистически значимое повышение уровня аланинаминотрансферазы ($p=0,031$) и снижение уровня аполипопротеина А1 ($p=0,048$) у пациентов с развивающимся рестенозом.

Выводы:

1. Частота развития рестеноза у больных со стабильной стенокардией и стентированными коронарными артериями составила 8,3% за 5 лет.

2. По данным литературного систематического анализа у больных с рестенозом коронарных артерий было определено 10 факторов риска рестеноза: курение, пол, отягощенная наследственность, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, инфаркт миокарда в анамнезе, гипертоническая болезнь, малый диаметр пораженной коронарной артерии, возраст на момент первого стентирования, отсутствие лекарственного покрытия у стента.

3. В группе пациентов с развивающимся рестенозом коронарных артерий преобладали пациенты мужского пола. Поражение передней межжелудочковой артерии чаще приводило к развитию рестеноза. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями в группе с развивающимся рестенозом были гипертоническая болезнь, перенесенный инфаркт миокарда и сахарный диабет.

4. В ретроспективной части исследования при регрессионном анализе у больных с рестенозом коронарных артерий были выявлены

следующие факторы из 10 потенциальных факторов риска, выявленных в систематическом литературном анализе: мужской пол, перенесенный инфаркт миокарда, малый диаметр пораженной коронарной артерии, применение стента без лекарственного покрытия.

5. Повышение уровня аланинаминотрансферазы и снижение уровня аполипопротеина А1 в сыворотке было ассоциировано с повышенной частотой развития рестеноза коронарных артерий у больных стабильной стенокардией после чрескожного коронарного вмешательства.

Практические рекомендации:

1. При проведении коронароангиографии необходимо учитывать, что локализация поражения передней межжелудочковой артерии увеличивает риск развития рестеноза после чрескожного коронарного вмешательства.

2. При курации больных стабильной стенокардией, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, необходимо учитывать, что наличие таких факторов риска, как мужской пол, отягощенная наследственность, перенесенный инфаркт миокарда, протяженное поражение и малый диаметр пораженного сосуда являются факторами риска развития рестеноза коронарных артерий.

3. Больные стабильной стенокардией после перенесенного чрескожного коронарного вмешательства с повышенным уровнем АЛТ и сниженным уровнем аполипопротеина А1 в сыворотке крови имеют более высокий риск развития рестеноза коронарных артерий и нуждаются в тщательном и более частом контроле своего состояния. Данная группа пациентов должна быть осведомлена о необходимости обращения к кардиологу при рецидивировании ангинозных болей.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Еникеева А.М. Факторы риска коронарного рестеноза / А.М. Еникеева, Л.Ю. Газизова, Д.Ф. Гареева, Р.Ф. Рахимова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. - 2023. -Т.16, № 4.-С.83-89.
2. Enikeeva AM, Enikeeva AM, Gazizova LY, Buzaev IV, *et al.* Prediction of in-stent restenosis based on systematic and retrospective analyses. *Global Transl Med.* 2024;3(4):4957. doi: 10.36922/gtm.4957.
3. Еникеева А.М. Особенности пациентов с ишемической болезнью сердца и рестенозом коронарных артерий / А.М. Еникеева, Л.Ю. Газизова, И.Е. Николаева, Е.А. Бадыкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. :6252. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6252>. EDN: JEURZG
4. Еникеева А.М. Факторы риска коронарного рестеноза / А.М. Еникеева, Л.Ю. Газизова, И.В. Бузаев [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов (21-23 сентября 2023 года, Москва). – Москва, 2023. - С. 367.

5. Enikeeva A.M. Risk Factors of Coronary Restenosis: 5-Year Follow-up Study / Elena Badykova, Diana Gareeva, Alina Enikeeva, Lyutsiya Gazizova, et al. // Abstracts from the 28th Asian Pacific Society of Cardiology Congress in Conjunction with the 15th Annual Emirates Cardiac Society Congress (3-5 May 2024, Dubai). – Dubai, 2024. – 17.

6. Еникеева А.М. Прогнозирование риска развития рестеноза коронарных стентов на основе систематического и ретроспективного анализа / А.М. Еникеева, Л.Ю. Газизова, Р.Ф. Рахимова, Е.А. Бадыкова [и др.]// Материалы Российского национального конгресса кардиологов (25-27 сентября 2025 года, Казань). – Казань, 2025. - С. 184.

Список сокращений и условных обозначений

NT-proBNP – мозговой натрийуретический гормон

sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2

TnI – тропонин I

АГ- артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

Апо A1 – аполипопротеин A1

Апо B1 – аполипопротеин B1

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты

ГМС – голометаллический стент

ДАД- диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ- инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИФА- иммуноферментный анализ

КАГ – коронароангиография

КФК – креатинфосфокиназа

КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОР- отношение рисков

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СЛП – стент с лекарственным покрытием

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭхоКГ – эхокардиография

Еникеева А.М. Клинико-лабораторные параметры в оценке риска рестеноза стентов коронарных артерий у больных стабильной стенокардией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 3.1.20 /Еникеева Алина Мухаматдаутовна. – Оренбург, 2025. – 21 с.