

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЕНИКЕЕВА Алина Мухаматдаутовна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ В ОЦЕНКЕ РИСКА
РЕСТЕНОЗА СТЕНТОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ
СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Загидуллин Науфаль Шамилевич

Уфа – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Определение, эпидемиология, медико-социальная значимость ишемической болезни сердца в мире и Российской Федерации	9
1.2 Хирургическая реваскуляризация	12
1.3 Голометаллические стенты и стенты с лекарственным покрытием.....	13
1.4 Что такое коронарный рестеноз	19
1.5 Механизмы развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием.....	24
1.6 Воспалительные факторы риска рестеноза	28
1.7 Факторы риска рестеноза, связанные с процедурой чрескожного коронарного вмешательства	31
1.8 Сывороточные факторы рестеноза.....	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1 Клинико-функциональная характеристика пациентов и дизайн исследования	42
2.2 Методы исследования пациентов.....	46
2.3 Систематический анализ	47
2.4 Ретроспективный анализ	48
2.5 Биомаркерный анализ.....	51
2.6 Статистический анализ.....	52
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
3.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов ишемической болезни сердца с рестенозом и без рестеноза.....	56
3.2 Систематический и ретроспективный анализ факторов риска развития рестеноза коронарных артерий.....	64

3.2.1 Систематический анализ факторов риска развития рестеноза коронарных артерий	65
3.2.2 Ретроспективный анализ факторов риска развития рестеноза коронарных артерий	71
3.3 Биомаркерный анализ факторов риска рестеноза коронарных артерий	77
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ.....	89
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), на протяжении многих десятилетий, несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике, лечении и профилактике данного заболевания, остается ведущей причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире [8]. 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. К сожалению, анализ уровня смертности последних лет не показывает тенденцию к снижению данного показателя.

Самым распространенным заболеванием системы кровообращения является ИБС, вызывающая такие грозные осложнения, как ИМ и ХСН. За последние годы прогноз выживаемости пациентов, перенесших инфаркт миокарда, значительно улучшился, благодаря повсеместному распространению реваскуляризирующих методов лечения ИМ, а именно ЧКВ. Однако, даже при проведении успешного хирургического лечения и адекватной медикаментозной терапии, у каждого пятого пациента с острым коронарным синдромом случается рецидив в течение 3 лет после вмешательства.

Одной из главных причин развития повторного острого коронарного синдрома (ОКС), в том числе повторного ИМ, является рестенозирование коронарных артерий. Рестеноз в стенте определяется как уменьшение диаметра просвета сосуда после ЧКВ более чем на 50% [21,24,40]. Несмотря на появление стентов с лекарственным покрытием (СЛП), рестеноз внутри стента развивается по разным данным в 2-10% случаев после перенесенного ЧКВ. Согласно базе данных Национального реестра сердечно-сосудистых заболеваний, около 10% чрескожных коронарных вмешательств в Соединенных Штатах направлены на лечение рестеноза стента. По сравнению с реваскуляризацией поражений *de novo*, лечение рестеноза стента связано с повышенной сложностью и худшими клиническими исходами.

Рестенозы в стентах значительно ухудшают прогноз ИБС. Пятилетняя выживаемость таких больных снижается только при консервативной терапии [7,67]. Все это обуславливает неблагоприятный прогноз течения заболевания и необходимость повторных реваскуляризаций. Исходя из этого, возрастает роль определения риска развития рестеноза. Знание факторов риска, позволит скорректировать и улучшить результаты лечения путем выработки персонализированной схемы лечения, используемых материалов и особенностях стентирования и особенностей амбулаторного мониторинга пациента. Определение сывороточных биомаркеров, способных явиться предикторами развития рестеноза является краеугольным камнем в ранней диагностике и предупреждении такого грозного осложнения ЧКВ 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 развившимся коронарным рестенозом и без коронарного рестеноза, выявленных при ретроспективном анализе, исследовать клинικο-демографические характеристики.
4. Провести анализ клинικο-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 A1 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 A1 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 апополипротеина A1 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.

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 апополипротеина A1 ассоциированы с более высоким риском развития рестеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией после перенесенного чрескожного коронарного вмешательства.

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.

Апробация работы

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

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).

Связь работы с планом научных работ

Тема работы утверждена на заседании Ученого совета лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) от 16 декабря 2021 г, протокол №3.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение, эпидемиология, медико-социальная значимость ишемической болезни сердца в мире и Российской Федерации

Статистические данные демонстрируют стабильно высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди основных причин летальных исходов и потери трудоспособности населения планеты. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения за 2020 год, летальность от патологий системы кровообращения увеличилась до 9 миллионов случаев ежегодно, превысив показатели 2000 года на 2 миллиона, что составляет 16% общемировой смертности. Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова представил статистику по Российской Федерации, согласно которой в 2020 году зафиксировано 944 843 летальных исхода вследствие заболеваний системы кровообращения, достигнув уровня 643,9 случая на 100 тысяч жителей. Мониторинг показателей смертности за последние годы свидетельствует об отсутствии положительной динамики снижения летальности от данной группы заболеваний.

Патология коронарных сосудов, вызывающая ишемическую болезнь сердца (ИБС), представляет собой многофакторное поражение миокарда, обусловленное совокупностью наследственных и средовых детерминант. Нарушение коронарного кровообращения при ИБС может носить как структурный, так и функциональный характер, причем ключевым механизмом органических изменений выступает атеросклеротическое поражение артерий сердца, а функциональных - вазоспазм и формирование внутрисосудистых тромбов [6].

Атеросклероз является основной причиной развития ССЗ. Это наиболее распространенное хроническое заболевание артерий мышечно-эластического типа, основной причиной развития которого атеросклероза накопление липидов и

макрофагов в субэндотелиальной области артериальной стенки с формированием атероматозных бляшек. Эти липидные клетки способствуют воспалительным реакциям в артериальной стенке, что чаще приводит к последующему разрастанию в ней соединительной ткани с формированием кальциноза и склероза, с постепенно нарастающим сужением вплоть до полной облитерации сосуда, что вызывает нарастающее прогрессирующее нарушение кровоснабжения питаемого этим сосудом органа. Кроме того, возможна острая окклюзия просвета сосуда тромбом или содержимым распавшейся атеросклеротической бляшки, что приводит к острому нарушению кровоснабжения с формированием инфаркта кровоснабжающегося органа.

Дисфункция эндотелиальной выстилки участков стенки артерий, подверженных поражению, вносит важный вклад в патофизиологию атеросклеротического процесса. Эндотелиальная дисфункция является проявлением множественных нарушений адаптационных механизмов функционирования сосудистой стенки, которые приводят к нарушению регуляции гемостаза, местного тонуса сосудов и окислительно-восстановительному стрессу, что вызывает развитие острых и хронических воспалительных реакций в артериальной стенке.

Нарушение работы эндотелия служит ключевым механизмом, инициирующим формирование атеросклеротической бляшки. Это провоцирует локальное повышение проницаемости сосудистой стенки, что способствует проникновению липопротеинов из кровотока в субэндотелиальное пространство [2,107]. В дальнейшем развивается сложный патогенетический каскад [119,120,121,122], который начинается с миграции моноцитов из крови в интиму. Здесь они трансформируются в макрофаги, поглощают модифицированные липопротеины и превращаются в пенистые клетки — основной маркер ранних липидных отложений.

Активированный эндотелий и макрофаги выделяют множество хемокинов и факторов роста, воздействующих на гладкомышечные клетки. Это стимулирует их пролиферацию и выработку элементов внеклеточного матрикса, что в итоге

формирует фиброзно-мышечную бляшку. Постепенное структурное ремоделирование ведет к образованию фиброзной капсулы, окружающей липидное некротическое ядро, содержащее окисленные липопротеины, кристаллы холестерина и продукты клеточного распада.

В зонах таких сложных бляшек скапливается большое количество иммунных клеток (активированные макрофаги, Т-лимфоциты, НК-клетки, дендритные клетки). Они усиливают воспалительный процесс в эндотелии и способствуют дестабилизации бляшки за счет протеолитического разрушения компонентов внеклеточного матрикса [61,62,83].

В нестабильных бляшках это может привести к разрыву бляшки с высвобождением в просвет высокотромбогенного содержимого некротического ядра, вызывающего атеротромботическую окклюзию [41]. Вторым вариантом является формирование поверхностных эрозий интимы без признаков разрыва бляшки. Эти эрозии обычно возникают на поверхности бляшек, содержащих преимущественно гладкомышечные клетки и протеогликаны при небольшом количестве макрофагов, и, как правило, связаны нарушенным кровотоком [28,84,102].

Существуют немодифицируемые факторы риска, знание которых дает возможность своевременно выявить и профилактировать развитие атеросклероза и ИБС. К ним относятся мужской пол, возраст и отягощенный семейный анамнез (подтвержденный диагноз инфаркта миокарда или ишемического инсульта у родственников первой линии, у женщин - до 65 лет, у мужчин - до 55 лет).

Такие факторы риска как ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, дислипидемия, злоупотребление алкоголем, курение, являются хорошо изученными и поддаются модификации [9]. К сожалению, имеющиеся знания о факторах риска позволяют предсказать развитие ИБС лишь в 50% случаев [45]. Однако, даже после коррекции этих факторов риска, мы зачастую наблюдаем прогрессирование заболевания, развитие и рецидивирование острых форм ИБС.

ИБС является изученным заболеванием, имеющим адекватные, подробные, эффективные схемы лечения. С каждым годом изучение ИБС продолжается,

лечение дополняется новыми препаратами. Вторая половина XX века была ознаменована впечатляющими успехами и достижениями в области изучения патофизиологических процессов, лежащих в основе ИБС; были разработаны и внедрены в рутинную клиническую практику новые методы лечения, такие как противолипидемические препараты, бета-блокаторы, хирургическая реваскуляризация. Однако, даже при проведении успешного хирургического лечения и адекватной медикаментозной терапии, у каждого пятого пациента с острым коронарным синдромом случается рецидив в течение 3 лет после вмешательства [38].

1.2 Хирургическая реваскуляризация

Главными целями лечения пациентов с ИБС является улучшение прогноза, а именно снижение риска смерти, частоты обострений заболевания и госпитализаций, а также улучшение качества жизни в виде уменьшения выраженности симптомов заболевания. Переломным моментом в лечении пациентов с ИБС явилось появление хирургической реваскуляризации. Хирургическое лечение снизило смертность от острых инфарктов миокарда и значительно улучшило качество жизни и прогноз пациентов с ИБС. Все это стало возможным благодаря революционным прорывам второй половины XX века в области сердечно-сосудистой хирургии [85,87,116,144].

Французский хирург А. Carrel (1910) внес революционный вклад в развитие прямой реваскуляризации миокарда, установив корреляцию между приступами стенокардии и патологическими изменениями коронарных артерий. Разработанная им пионерская методика формирования аортокоронарных анастомозов стала фундаментальным достижением в области кардиохирургии [1,31]. Кардиохирургические вмешательства того периода, направленные на улучшение коронарного кровотока, базировались преимущественно на эмпирических подходах без должного научного обоснования. Значимым прорывом в развитии

коронарной хирургии стало случайное проведение первой селективной коронарографии Mayson Sones в Кливлендской клинике (США) 30 октября 1959 года.

Революционные достижения в области селективной коронарной ангиографии положили начало хирургическому лечению ишемической болезни сердца. Первую успешную операцию по реваскуляризации миокарда с использованием внутренней грудной артерии провел доктор R. Goetz в мае 1960 года. Значимый прорыв в кардиохирургии совершили доктора E. Garret, J. Haeucl и M. DeBakey, осуществив в ноябре 1964 года первое успешное коронарное шунтирование пациенту после расслоения артерии при эндартерэктомии, причем проходимость трансплантата подтвердилась ангиографически через 9 лет [60,75].

Вторым методом реваскуляризации коронарных артерий является чрескожное коронарное вмешательство, а именно балонная ангиопластика (БАП) и стентирование коронарных артерий. Основным назначением стентирования является придание стенкам сосудов, измененным стенозирующим атеросклерозом, желаемой формы и поддержание их в таком состоянии на протяжении длительного времени и создание условий беспрепятственного тока крови в стентированных участках через расширенный и армированный сегмент артерии и тем самым улучшение внутрисосудистой гемодинамики.

1.3 Голометаллические стенты и стенты с лекарственным покрытием

Первое применение стента как механического каркаса для поддержки артериальных сосудов продемонстрировал С.Т. Dotter в экспериментальных работах 1969 года [48]. Клиническое внедрение методики началось значительно позже, в 1990-х годах. Революционным событием стало появление баллонной ангиопластики, разработанной Gruntzig и соавторами в 1977 году [114], открывшей альтернативу коронарному шунтированию. Значимый прогресс продолжился имплантацией первого саморасширяющегося стента пациенту группой Sigwart в

1986 году [55], за которой последовала установка баллонно-расширяемого стента командой Palmaz в 1987 году [13]. Масштабные клинические исследования BENESTENT и STRESS продемонстрировали существенную эффективность чрескожных коронарных вмешательств, обусловив повсеместное распространение стентирования к концу двадцатого столетия [112,113].

В 1998 году применение стентирования коронарных артерий охватило более 500 тысяч пациентов США, составляя половину всех процедур лечения коронарных стенозов [65]. Имплантация голометаллических стентов сопровождалась развитием выраженного рестеноза у 20% пациентов через год после чрескожного коронарного вмешательства [113]. Модификации конструкции голометаллических стентов не принесли желаемого результата, существенное снижение частоты рестенозов стало возможным только после внедрения стентов с лекарственным покрытием, конструкция которых продолжает совершенствоваться.

Конструкция первых медикаментозных стентов представляла собой металлический каркас с нанесенным постоянным неабсорбируемым полимерным слоем, содержащим лекарственное вещество. Механизм предотвращения рестеноза стента основывался на локальном высвобождении антипролиферативных или иммуносупрессивных агентов непосредственно в зоне имплантации при повреждении сосудистой стенки.

На рисунке 1.1 показаны особенности развития неоинтимальной гиперплазии и рестеноза при установлении различных стентов:

1 - рестеноз коронарных артерий после стандартной баллонной ангиопластики (БА) в первую очередь вызван упругой деформацией стенки сосуда. Кроме того, повреждение коронарной артерии активирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, а также образование внеклеточного матрикса. Формирование неоинтимальной гиперплазии может в конечном итоге привести к развитию рестеноза

2 - имплантация ГМС приводит к более высокой степени повреждения сосудов и увеличивает степень неоинтимальной гиперплазии и рестеноз стента

3 – СЛП высвобождают антипролиферативные агенты, уменьшая гиперплазию интимы и снижают риск развития рестеноза.

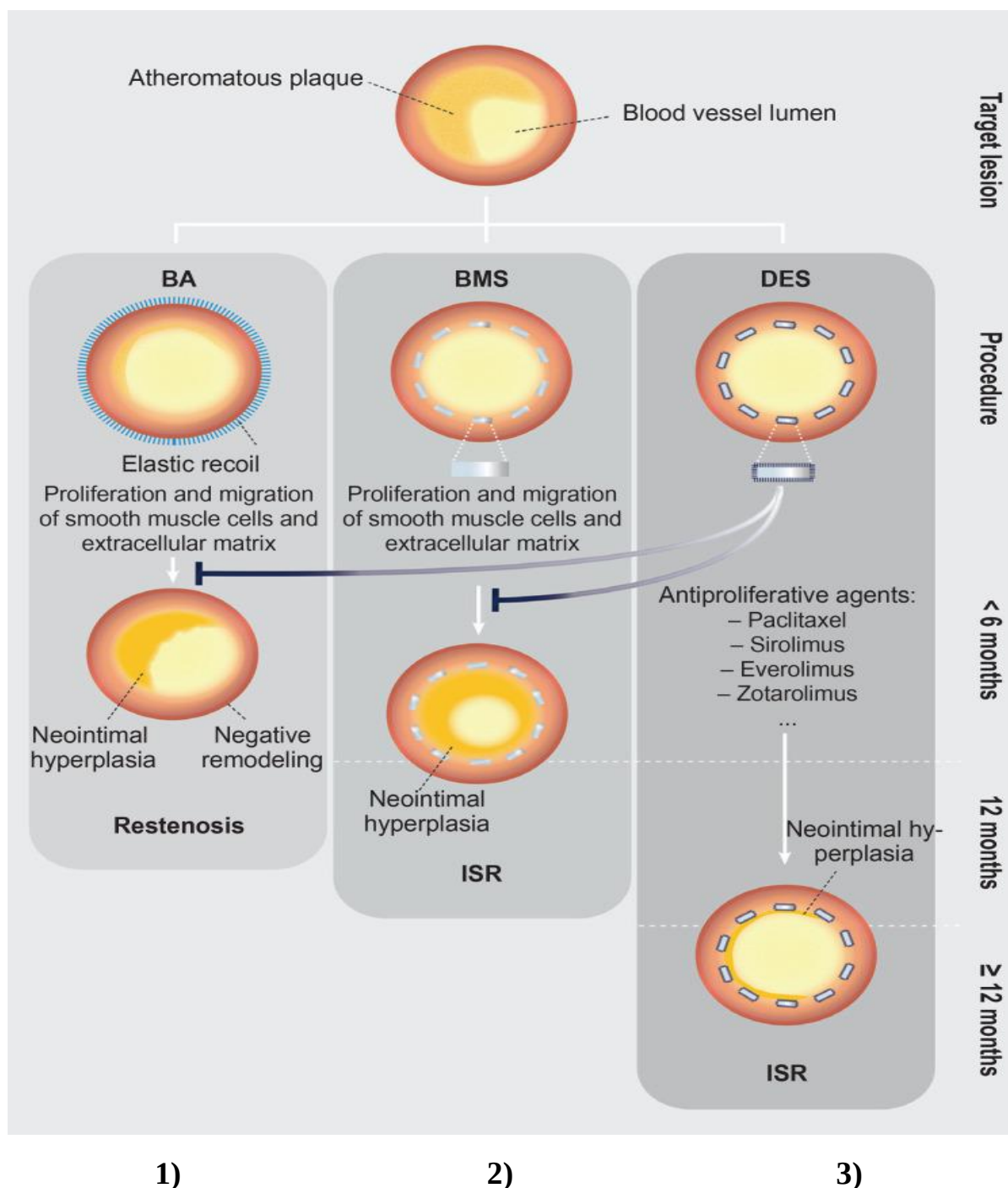


Рисунок 1.1 - Механизмы и сроки развития рестеноза при использовании БА, ГМС и СЛП.

Клинические исследования проекта RAVEL продемонстрировали значительное снижение частоты повторных оперативных вмешательств среди

пациентов после установки стентов с медикаментозным покрытием, превосходящее результаты применения металлических стентов на 70% [30]. Первое поколение стентов с покрытием сопровождалось техническими осложнениями, включая деламинацию полимерного слоя и образование микротрещин, что совместно с неравномерностью покрытия вызывало хаотичное распределение лекарственного вещества. Второе поколение стентов с лекарственным покрытием позволило преодолеть выявленные недостатки. Разработка усовершенствованных полимерных покрытий постоянного и биodeградируемого типа, внедрение неполимерных альтернатив в сочетании с медикаментозными компонентами направлены на оптимизацию процессов васкулярной регенерации и эндотелизации после имплантации стентов нового поколения.

Современные стенты с лекарственным покрытием на основе кобальт-хромового сплава и фторированного полимера (Xience V от Abbott Vascular, Promus от Boston Scientific), включая платиново-хромовые модели с эверолимусом (Promus Element от Boston Scientific), демонстрируют значительное снижение частоты тромботических осложнений на всех этапах послеоперационного периода относительно предшествующих версий и металлических аналогов [11,129]. Клиническая эффективность новых стентов с лекарственным покрытием особенно заметна при проведении сложных коронарных вмешательств, включая случаи выраженной извитости сосудов, кальциноза, малого диаметра артерий (менее 2,5 мм), протяженных поражений (свыше 20 мм), бифуркационных стенозов, поражений ствола левой коронарной артерии, хронических окклюзий и рестенозов [53,54,128].

Несмотря на внедрение современных технологий, проблема рестенозов после имплантации стентов с лекарственным покрытием сохраняет актуальность в кардиологической практике. При использовании стентов нового поколения во время чрескожных коронарных вмешательств рестеноз возникает у 3-20% прооперированных пациентов. Исследования подтверждают, что внутривентрикулярный рестеноз выступает самостоятельным предиктором развития серьезных

кардиальных осложнений и негативно влияет на отдаленные клинические результаты [14,21,44,92,109]. Профилактика внутрисенцового рестеноза представляет первостепенную задачу современной интервенционной кардиологии.

Клинические основания для выполнения реваскуляризации миокарда методами прямого и непрямого восстановления кровотока распределяются согласно двум ключевым направлениям: оптимизация долгосрочных результатов лечения пациента и повышение качественных показателей его жизнедеятельности.

Реваскуляризация миокарда способствует благоприятному прогнозу пациентов при значимом стенозе основного ствола левой коронарной артерии, превышающем 50%, проксимальном сужении передней нисходящей артерии более 50%, мультисосудистом поражении со стенозами выше 50% на фоне сниженной фракции выброса левого желудочка до 35%. Клиническая необходимость вмешательства также определяется обширностью преходящей ишемии миокарда, занимающей свыше 10% площади левого желудочка по данным функциональных проб, значимыми показателями фракционного и моментального резерва кровотока, стенозом более 50% при единственной функционирующей коронарной артерии [20,27,35,80, 91,96,100,110].

Реваскуляризация миокарда может быть назначена пациентам с доказанным стенозом коронарных артерий более 90% или при подтверждении гемодинамической значимости поражения методами нагрузочной визуализации либо измерением ФРК/МРК. Медицинское вмешательство направлено на минимизацию проявлений ишемии у больных, страдающих стенокардией или ее эквивалентами, ограничивающими физическую активность, при недостаточной эффективности оптимальной медикаментозной терапии [18,58,110].

Реваскуляризация сегментов коронарных артерий со стенозами от 50 до 90% согласно коронароангиографии целесообразна при подтверждении связанной с ними ишемии миокарда методами стресс-визуализации или измерениями фракционного и моментального резерва кровотока. Пациентам с пограничными стенозами в диапазоне 50-90% при отсутствии признаков ишемии миокарда и

значениях ФРК более 0,80 или МРК более 0,89 плановая реваскуляризация миокарда не показана [5,57,59,111,139,140].

Медицинская стратегия лечения формируется с учетом клинической симптоматики заболевания, прогностической оценки динамики патологического процесса, а также социально-экономических и культурных аспектов. Снижение вероятности развития кардиоваскулярных осложнений достигается посредством комплексного анализа морфологических характеристик коронарных артерий, оценки сопутствующих заболеваний, потенциальных рисков оперативного вмешательства и получения информированного согласия пациента на предложенный метод хирургического лечения.

Выбор оптимального метода реваскуляризации миокарда определяется комплексным анализом анатомических характеристик коронарного русла, включая морфологию поражений, степень вовлечения бифуркаций, протяженность стенозов и кальцификацию артерий. Значимую роль играет наличие коморбидных состояний - сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, нефропатии. Решающее значение имеет квалификация специалистов эндоваскулярной диагностики, лечения и кардиохирургов, при условии информированного согласия пациента на оперативное вмешательство.

Пациентам с множественным поражением сосудов и/или стенозом левой коронарной артерии чрескожное коронарное вмешательство рекомендуется при наличии серьезных сопутствующих заболеваний, преклонном возрасте, общей хрупкости организма и сокращенной продолжительности жизни. Дополнительными показаниями служат низкий балл по шкале SYNTAX (0-22), невозможность выполнения полной реваскуляризации методом коронарного шунтирования вследствие недостаточного качества материала для шунтов, значительные деформации грудной клетки или сколиоз, кальцификация аорты. Коронарное шунтирование становится предпочтительным при сахарном диабете, сниженной фракции выброса (менее 35%), наличии противопоказаний к двойной антитромбоцитарной терапии, многократных рестенозах ранее имплантированных стентов. Операция также показана при среднем и высоком риске по шкале

SYNTAX (от 23 баллов), невозможности достижения полной реваскуляризации путем чрескожного вмешательства, выраженном диффузном кальцинозе коронарных артерий, необходимости одновременной хирургической коррекции патологии восходящей аорты или клапанного аппарата сердца [36,76,101,135].

1.4 Что такое коронарный рестеноз

С момента введения коронарной ангиопластики около сорока лет назад рестеноз стента и неоатеросклероз de novo были признаны основными причинами рецидива заболевания в долгосрочном прогнозе, наряду с поздним тромбозом стента.

По данным Е. Shlofmitz и соавторов (2021) в 10% случаев стентирование приводит к рестенозу [72]. Даже последующая имплантация стента с лекарственным покрытием в рестенозированный сосуд в 15% случаев приводит к новому рестенозу или полной окклюзии рестентированного сегмента в течение 1 года.

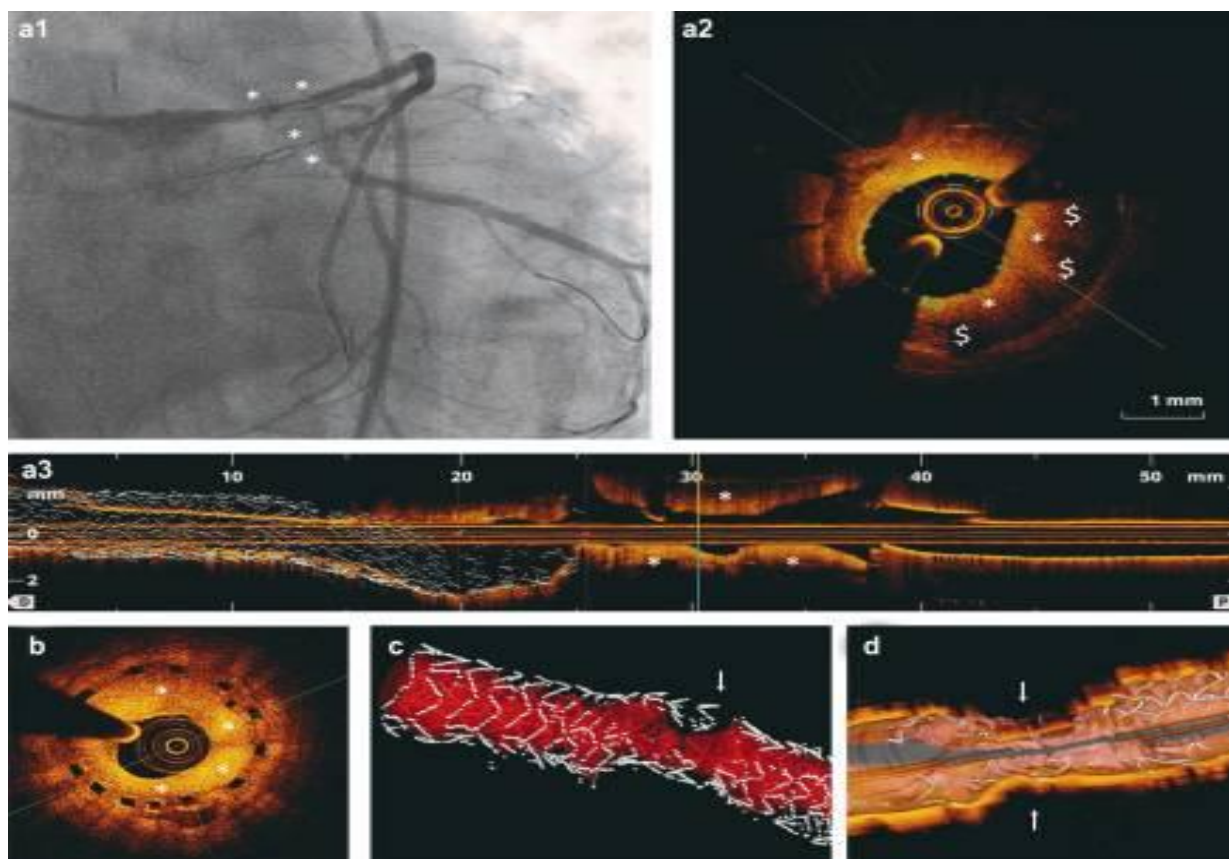


Рисунок 1.2 - Различные способы визуализации рестеноза стента.

а1 - коронарография; а2 - поперечный разрез при ОКТ; а3 - продольный разрез при ОКТ в ПНА через три месяца после имплантации СЛП; б - рестеноз стента высокой степени выраженности в огибающей артерии; в, г - 3D-реконструкция рестеноза стента.

Повторное сужение просвета артерии внутри стента возникает вследствие патологического процесса после проведенного эндоваскулярного вмешательства, характеризующееся ангиографическим подтверждением стеноза свыше пятидесяти процентов диаметра сосуда [21,24,40]. На рисунке 1.2 представлена визуализация рестеноза стента различными методами.

Процесс развития рестеноза коронарных артерий в первый год после стентирования обусловлен активной пролиферацией и перемещением гладкомышечных клеток сосудистой стенки, формирующих гиперплазированную неоинтиму. При длительном наблюдении ключевым патогенетическим механизмом возникновения осложнений становится образование новых фиброатером внутри стента - неоатеросклероз, приводящий к рестенозу после года имплантации и сверхпоздному тромбозу стента [135].

Согласно современным клиническим наблюдениям, временная классификация рестеноза подразделяется на несколько периодов возникновения патологического процесса после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). При развитии осложнения в первые сутки диагностируется острая форма, от суток до месяца - подострая, далее наблюдается поздний рестеноз продолжительностью до года, а хронический вариант регистрируется по истечении двенадцати месяцев. R. Mehran и соавторы (1999) разработали дополнительную систему градации рестенозов, разделив их на четыре отдельных класса [21].

- Класс I (локальный).

Стенотические области характеризуются локальным распространением внутри имплантированного стента, проявляясь в различных анатомических позициях: межстентовом пространстве (категория А), краевых сегментах

(категория В), центральной зоне (категория С), либо множественных участках конструкции (категория D).

- Класс II (диффузный).

Пролиферативные изменения сосудистой стенки с последующим стенозом локализуются исключительно в зоне имплантации стента, не распространяясь на прилежащие сегменты артериального русла.

- Класс III (диффузный пролиферативный).

Пролиферативные изменения артериальной стенки и формирование очагов неоатеросклероза распространяются за границы имплантированного стента, вовлекая прилежащие сегменты сосудистого русла.

- Класс IV (окклюзия).

Рестеноз в наиболее агрессивной форме характеризуется полной окклюзией просвета кровеносного сосуда, что приводит к абсолютному прекращению циркуляции крови в пораженном участке. На рисунках 1.3 и 1.4 представлена классификация рестенозов по Mehran.



Класс I. Тип I А



Класс I. Тип I В



Класс I. Тип I С



Класс I. Тип I D



Класс II



Класс III



Класс IV

Рисунок 1.3 - Классификация рестенозов по Mehran [21].

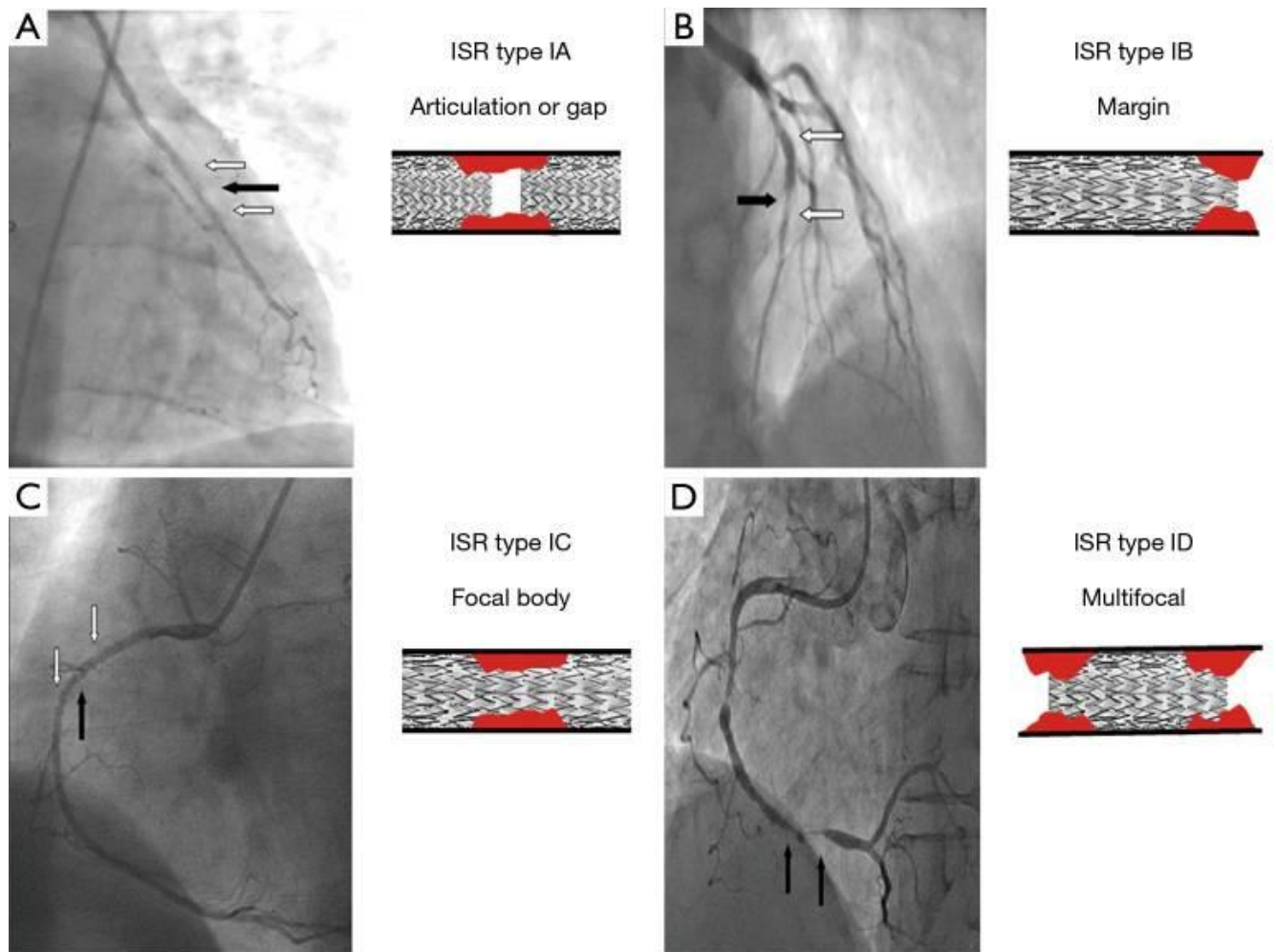


Рисунок 1.4 - Ангиографическая классификация рестенозов по Mehran [21].

Классификация Mehran, основанная на прогностических предикторах повторной реваскуляризации для ГМС, менее актуальна для СЛП, поскольку не дает представления о механизме отторжения стента. В 2019 году в своей работе R. Waksman и соавторы предложили другую классификацию, специфичную для СЛП (Таблица 1.1), основанную на специфическом механизме действия рестеноза, чтобы соответствующим образом адаптировать способ лечения рестеноза.

Классификация Waksman различает механические (тип I), биологические (тип II) или смешанные (тип III) причины рестеноза, включая хронические тотальные окклюзии (тип IV) и рестенозические поражения, ранее леченные стентами >2 (тип V) [44].

Таблица 1.1 - Классификация рестенозов стентов по Waksman

Тип	Определение		Варианты лечения
I	Механический	Недостаточное раскрытие (тип I A)	БАП*
		Перелом стента (тип I B)	СЛП, БАП*, БЛП**
II	Биологический	Гиперплазия интимы (тип II A)	СЛП, БАП*, БЛП**
		Неоатеросклероз, некальцинированный (тип II B)	СЛП, БЛП**
		Неоатеросклероз, кальцинированный (тип II C)	КА**, РА***
III	Смешанная структура: комбинированная механическая и биологическая этиология		БАП*, БЛП*, СЛП
IV	Хроническая тотальная окклюзия		СЛП, БЛП*, АКШ
V	>2 слоев стента		БЛП** и АКШ

Примечание *- баллонная ангиопластика; ** - баллон с лекарственным покрытием; *** - коронарная атерэктомия; **** - ротационная атерэктомия.

1.5 Механизмы развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием

Несмотря на широкое использование стентов с лекарственным покрытием, рестеноз внутри стента продолжает оставаться значительной проблемой, затрагивающей 5–10% пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Было показано, что рестеноз является независимым фактором риска серьезных неблагоприятных сердечных событий (MACE) и плохих долгосрочных клинических результатов после ЧКВ на основе СЛП [14,21,109].

Механическая поддержка сосудов со стенотическими изменениями осуществляется посредством имплантации трубчатых конструкций - стентов. Современные медицинские технологии позволяют применять два основных типа стентов: саморасширяющиеся модели, созданные с использованием металлов, обладающих эффектом памяти формы, и конструкции, расширение которых производится баллонным методом. Производство постоянных цельнометаллических стентов базируется на использовании сплавов никеля и титана (нитинола) при изготовлении саморасширяющихся моделей, а нержавеющая сталь и сплавы кобальта с хромом служат материалом для стентов баллонного расширения [35].

Голометаллические стенты, впервые внедренные в клиническую практику, продемонстрировали значительные ограничения при длительном применении. Масштабные клинические наблюдения выявили серьезные осложнения после имплантации, включая развитие рестеноза и тромботических событий. Медицинская статистика указывает на прогрессивное увеличение случаев рестеноза среди пациентов. Согласно результатам клинических исследований, у 15-20% пациентов, перенесших стентирование, возникала необходимость повторного вмешательства вследствие развития значимого рестеноза в период от 6 до 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства [44].

Разработка первой генерации стентов с лекарственным покрытием характеризовалась металлической платформой, устойчивым неабсорбируемым

полимером и инкорпорированным лекарственным веществом. Накопление антипролиферативных либо иммуносупрессивных агентов в зоне сосудистого поражения существенно минимизировало вероятность возникновения рестеноза [14,16,21,109,113]. Данные исследования RAVEL демонстрируют снижение потребности в проведении повторных процедур реваскуляризации на 70% при использовании стентов с лекарственным покрытием относительно голометаллических конструкций [11,30].

Клинические исследования сиролимус-покрытых стентов первого поколения продемонстрировали замедление процессов эндотелизации сосудистой стенки, повышающее вероятность формирования позднего тромбоза. Многочисленные публикации указывают на развитие аллергических реакций к полимерным компонентам стента, ставя под сомнение долговременную биологическую совместимость покрытия [15,77]. Механические дефекты полимерного слоя стентов первого поколения, включая деляминацию и растрескивание, в комбинации с неравномерностью нанесения приводят к непрогнозируемой кинетике высвобождения лекарственного вещества.

Разработка второго поколения стентов с лекарственным покрытием позволила преодолеть существенные технологические ограничения. Модифицированные варианты полимерных покрытий, включающие постоянные и биodeградируемые материалы, совместно с неполимерными решениями и лекарственными компонентами способствуют оптимизации процессов васкулярной регенерации после стентирования. Применение биосовместимых и биорассасывающихся полимеров обеспечивает повышенную безопасность современных стентов, поскольку материал постепенно резорбируется с поверхности импланта, минимизируя воспалительные реакции аналогично цельнометаллическим конструкциям. Результаты исследований демонстрируют превосходство биорассасывающихся полимерных покрытий над цельнометаллическими стентами по эффективности, а также потенциально более высокий профиль безопасности относительно стентов первого поколения благодаря снижению вероятности развития позднего тромбоза [29].

Современные стенты эверолимус-покрытые, созданные на основе фторированного полимера с кобальт-хромовым (Xience V от Abbott Vascular, Promus от Boston Scientific) или платиново-хромовым (Promus Element от Boston Scientific) каркасом, демонстрируют значительное снижение частоты тромботических осложнений во всех временных периодах наблюдения относительно предшествующих моделей, как с лекарственным покрытием, так и без него [129].

Недавние достижения в области интракоронарной визуализации, включая внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическую когерентную томографию (ОКТ), помогли раскрыть патофизиологические механизмы рестеноза внутри стента. Ранний рестеноз (т. е. рестеноз, возникающий в течение 12 месяцев после имплантации) в основном вызван депривацией эндотелия сосудов и неоинтимальной гиперплазией, в то время как поздний рестеноз (т. е. рестеноз, возникающий более 12 месяцев после развертывания) преимущественно связан с неоатеросклерозом [78,88,95]. На рисунке 1.5 представлена визуализация рестеноза стента на ОКТ.

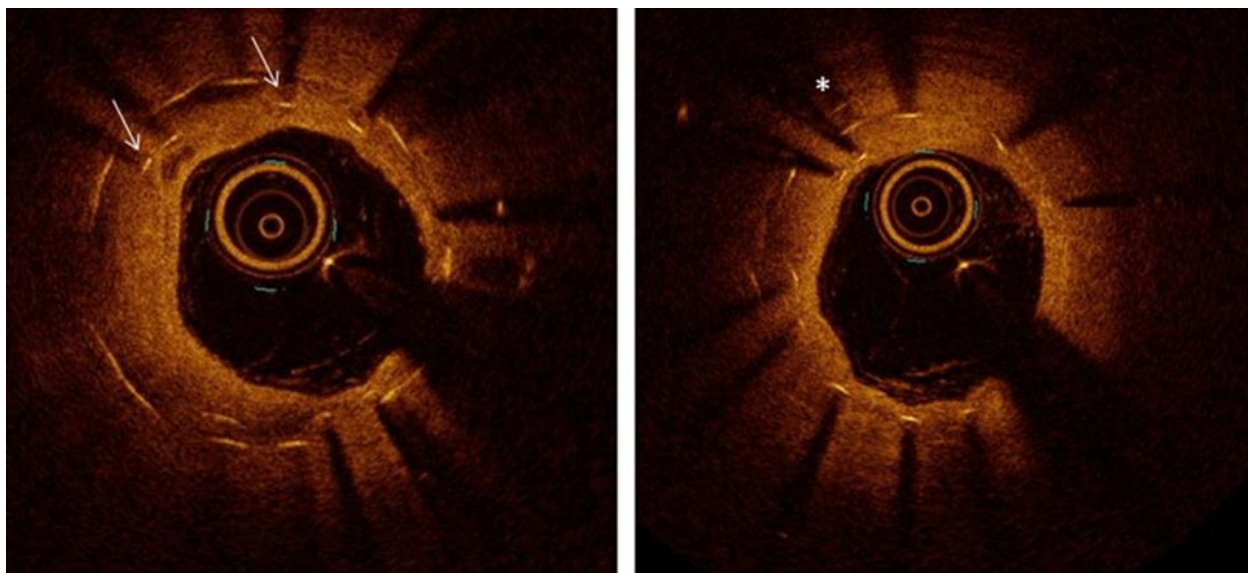


Рисунок 1.5 - Рестеноз стента на ОКТ.

Рестеноз возникает в результате повреждения сосуда, вызванного баллонной дилатацией и имплантацией стента. Воспалительные реакции, возникающие в

ответ на механическое растяжение, обнажение эндотелия и субинтимальное кровоизлияние играют ключевую роль, запуская каскад пролиферативных процессов. Активация гладкомышечных клеток сосудов, их пролиферация, миграция и дифференциация приводит к формированию неоинтимальной гиперплазии [90,97].

Клинически рестеноз характеризуется отсроченным рецидивом признаков и симптомов сердечной ишемии после изначально успешной ангиопластики [79].

М.А. Magalhaes и соавторы (2014) обследовали 909 пациентов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Они обнаружили, что развитие выраженного внутрикоронарного рестеноза вызывает острый инфаркт миокарда острый инфаркт миокарда после установки ГМС, стента с лекарственным покрытием первого поколения и СЛП второго поколения (10,6%, 10,1% и 5,2% соответственно; $p = 0,273$) [33]. Кроме того, в ретроспективном анализе K.D. Buchanan и соавторов (2018) пациенты с развитием рестеноза после имплантации СЛП чаще имели признаки и симптомы нестабильной стенокардии по сравнению с пациентами со стенозом *de-novo* (61% против 45%), а частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 17% (против 10%; отношение рисков [OR]: 1,98; 95% доверительные интервалы: [1,58; 2,46]) [73].

Современные модификации стентов обеспечивают локальное высвобождение лекарственных веществ с противовоспалительным, иммуномодулирующим или антипролиферативным действием непосредственно в зоне сосудистого повреждения на протяжении начальной фазы регенерации. Недостаточное выделение терапевтической дозы препарата не позволяет эффективно подавлять формирование неоинтимального слоя.

Фармакологические агенты, содержащиеся в стентах с лекарственным покрытием, оказывают ингибирующее воздействие на миграционные и пролиферативные процессы гладкомышечных клеток, что может приводить к запуску механизмов клеточного апоптоза. Генетические модификации способны формировать резистентность к применяемым лекарственным средствам [108,133]. Модификации генов mTOR или FKBP12 блокируют процесс соединения

рапамицина с mTOR-комплексом. Генетические альтерации белковых структур, регулируемых mTOR-системой, включающих S6K1, 4E-BP1, фосфатазы семейства PP2A и p27 (Kip1), обуславливают снижение эффективности рапамицина. Функциональное состояние белковых молекул ATM, p53, PTEN/Akt и 14-3-3 определяет степень чувствительности клеток к воздействию рапамицина.

Экспериментальные работы определили многообразие путей формирования резистентности к препаратам антипролиферативного действия, включая паклитаксел [90,97]. Механизм действия паклитаксела основан на селективном взаимодействии с β -тубулиновой субъединицей микротрубочек, блокируя процесс их распада. Развитие устойчивости к паклитакселу обусловлено усиленной экспрессией гена *mdr-1* с последующей продукцией Р-гликопротеина, возникновением мутаций в β -тубулине, модификацией регуляторных белков апоптоза и митотического контроля, а также вероятной гиперэкспрессией интерлейкина 6.

1.6 Воспалительные факторы риска рестеноза

Воспаление является ключевой особенностью атеросклероза и представляет собой хорошо известный патогенный механизм, лежащий в основе как прогрессирования коронарных бляшек, так и нестабильности и неблагоприятных событий после имплантации стента [39,61]. В частности, было показано, что важную роль играют классические воспалительные реакции, в основном опосредованные макрофагами, лимфоцитами Th1 и нейтрофилами [61].

Воспалительные процессы, как системные, так и локальные, выступают ведущим механизмом развития рестеноза внутри стентов с покрытием, стимулируя разрастание неоинтимальной ткани [94]. Маркером вероятности развития рестеноза непокрытого металлического стента служит повышенная концентрация С-реактивного белка до и после операции. При использовании стентов с лекарственным покрытием уровень С-реактивного белка утрачивает

прогностическую значимость [133], поскольку высвобождаемое лекарственное вещество способно подавлять локальное воспаление, вызывающее рестеноз у пациентов с выраженной системной воспалительной реакцией. Результаты нескольких клинических исследований продемонстрировали связь между изначально повышенным уровнем С-реактивного белка и увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием [108].

Маркеры воспаления, включающие матриксную металлопротеиназу, ингибитор активатора плазминогена и компоненты комплемента C3a и C5a, подвергались тщательному анализу для определения вероятности развития рестеноза стентов с лекарственным покрытием. Результаты нескольких клинических наблюдений продемонстрировали взаимосвязь между уровнем матриксной металлопротеиназы и последующим формированием рестеноза в покрытых стентах.

Аллергические реакции, вызванные никелем и молибденом, представляли значимый фактор развития рестенотических процессов при использовании голометаллических стентов. Эозинофильное воспаление поражает периваскулярные ткани вокруг имплантированного устройства. Механизмы развития рестеноза при применении покрытых стентов характеризуются повышенной комплексностью. Современные стенты с лекарственным покрытием включают антирестенотический препарат, полимерный носитель и металлическую платформу, причем гиперчувствительность к каждому компоненту может спровоцировать развитие рестеноза после проведенного вмешательства [89].

Наряду с техническими и механическими факторами, индивидуальная воспалительная реакция на имплантацию стента играет важную роль в рестенозе внутри стента [71,133]. Действительно, экспериментальные исследования показали, что локальное и системное воспаление может способствовать неоинтимальной пролиферации, ведущему механизму, участвующему в патогенезе рестеноза [99]. Металлические распорки стента и полимер могут способствовать локальной активации эффекторных клеток аллергического воспаления, что

приводит к замедленному заживлению артерии, неполной эндотелизации стента и его мальпозиции - состояниям, которые могут привести к тромбозу стента [71,86]. Эозинофильные инфильтраты в местах имплантации стентов выявлялись чаще у пациентов после имплантации СЛП, чем после имплантации БМС [142]. Наряду с рестенозом, эозинофилы могут также играть роль в ST. Действительно, эозинофильные инфильтраты могут вызывать коронарный артериит с некрозом тканей и эрозией вокруг стойки стента, вызывая ремоделирование сосудов с аневризматическим расширением и вторичным нарушением положения стента и локальным тромбозом [86]. В своем исследовании М. Joneg и соавторы (2007) исследовали аутопсийный материал 40 пациентов, умерших после имплантации СЛП первого поколения и выявили наличие локальной реакции гиперчувствительности у пациентов с развившимся поздним тромбозом стента [142].

Многочисленные научные исследования продемонстрировали значимую корреляцию между применением гемодиализа и развитием рестеноза в стентированных коронарных артериях. Морфологический анализ гистопатологических образцов выявил преобладающую роль кальцификации в механизме формирования рестеноза среди пациентов данной группы. Процедура гемодиализа признана ключевым предиктором выраженной кальцификации коронарных сосудов и формирования кальцинатов. Патогенез кальцификации обусловлен трансформацией клеток гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Медицинская практика различает дистрофическую форму эктопической кальцификации, возникающую в поврежденных тканях, и метастатическую форму, ассоциированную с системными нарушениями кальций-фосфорного гомеостаза. Согласно современным научным публикациям, кальцификация сосудистого русла у пациентов с хронической почечной недостаточностью развивается на десять-двадцать лет раньше относительно общей популяции. Распространенность кальцификации достигает восьмидесяти процентов на додиализном этапе и увеличивается до ста процентов при начале диализной терапии.

Генетические вариации различных полиморфизмов существенно влияют на формирование неоинтимальной гиперплазии. Генетическая составляющая играет определяющую роль в развитии воспалительных процессов. Исследование GENDER выявило взаимосвязь между полиморфизмом бета2-адренорецептора и увеличенной вероятностью возникновения рестеноза. Результаты показали, что полиморфизм промотора гена фактора некроза опухоли снижает риск развития рестеноза [85]. Научные данные свидетельствуют о значимой корреляции между полиморфизмами генов системы гемостаза и вероятностью рестеноза. Современный уровень знаний требует проведения масштабных исследований для внедрения генетических маркеров риска в медицинскую практику.

1.7 Факторы риска рестеноза, связанные с процедурой чрескожного коронарного вмешательства

Существует так же ряд технических факторов, которые могут повлечь за собой рестеноз внутри стента (Рисунок 1.6).

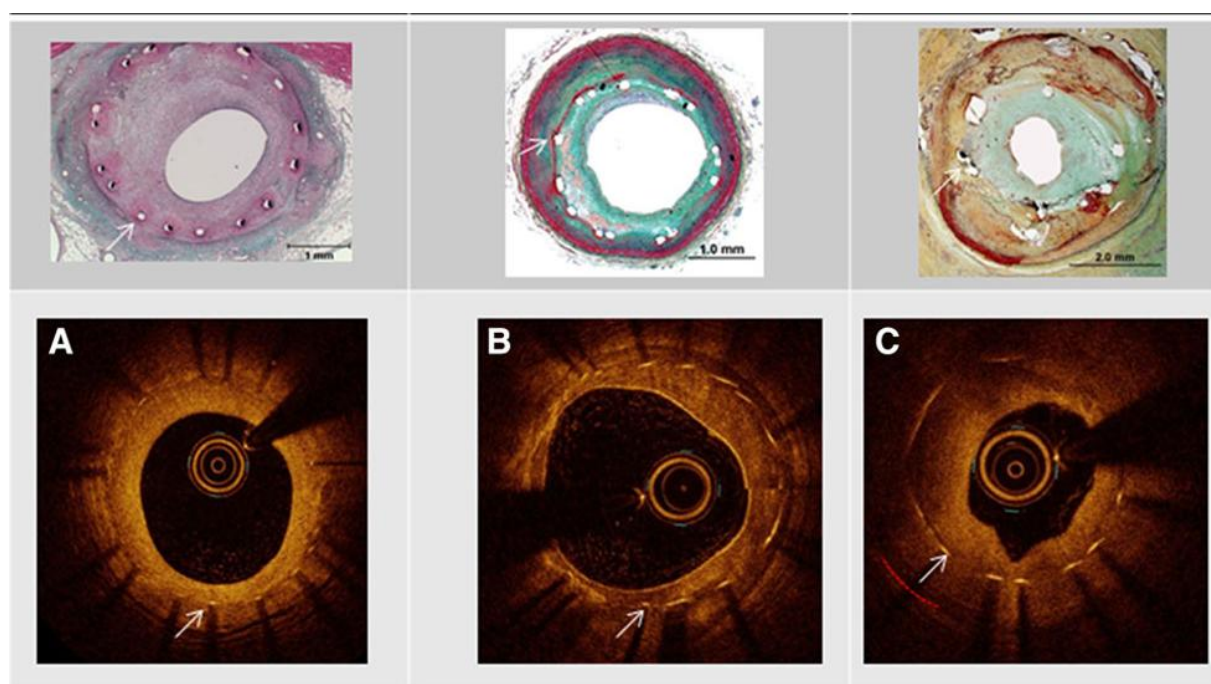


Рисунок 1.6 - Микропрепараты и ОКТ-снимки различных процессов внутри стента.

А - Поперечное сечение оптической когерентной томографии (ОКТ), демонстрирующее стент с характерным ярким, однородным слоем неоинтимальной гиперплазии; В - неоатеросклероз, состоящий из кальцинированной бляшки, охватывающей распорки стента; С - недораскрытие стента.

Значительное кальцинированное поражение коронарных артерий препятствует полноценному раздуванию баллона, что становится ключевой причиной неполного раскрытия стента. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование совместно с оптической когерентной томографией позволяют диагностировать степень раскрытия стента. Результаты клинических наблюдений демонстрируют прямую связь между неполным раскрытием стента и вероятностью развития рестеноза после установки стентов с лекарственным покрытием [21]. Нарушение кровотока вследствие неполного раскрытия стента запускает каскад патологических реакций: изменение экспрессии эндотелиальных генов, реорганизацию цитоскелета, аккумуляцию цитокинов, факторов роста, адгезию тромбоцитов и лейкоцитов. Совокупность перечисленных механизмов способствует формированию неоинтимальной гиперплазии.

Избыточная дилатация стентов приводит к значительным осложнениям сосудистых вмешательств. Недораскрытие стента способствует развитию рестенозов, аналогичным образом избыточное расширение стента повышает вероятность рестенозных изменений. Механизмы развития осложнений при чрезмерной постдилатации включают усиленную пролиферацию тканей вследствие травматизации сосудистой стенки, нарушение механических характеристик стента, деструкцию полимерного покрытия и увеличение межъячеистых промежутков. Представленные патофизиологические механизмы требуют подтверждения результатами масштабных клинических исследований [89].

Механическое повреждение целостности имплантированного стента возникает после завершения интервенционной процедуры при изначально неповрежденной конструкции. Жесткость стенок кровеносных сосудов создает механическое напряжение, приводящее к разрушению стента. Возникающая локальная травматизация сосудистой стенки совместно с нарушением элюции лекарственного препарата в месте разрыва стент-системы стимулирует пролиферацию неоинтимы, способствуя развитию рестенотического процесса.

Разрывы металлических каркасов стентов с закрытой ячеистой структурой наблюдаются у 2,6% имплантатов из нержавеющей стали с сиролимусовым покрытием (Cypher), а для кобальт-хромовых стентов с эверолимусовым покрытием (Xience) показатель достигает 2,9%. Применение внутрисосудистых методов визуализации позволяет достоверно определить повреждения стентов с лекарственным покрытием по характерному отсутствию стратов в зоне разрыва. Реальная встречаемость переломов стентов варьирует от 1% до 8%, что нередко превышает регистрируемые значения, причем подобные осложнения сопровождаются значительным риском рестенозирования. По данным исследований, вероятность развития рестеноза в области механического повреждения стента составляет от 25% до 50% [67]. Перелом стента на КАГ и ОКТ представлен на рисунке 1.7.

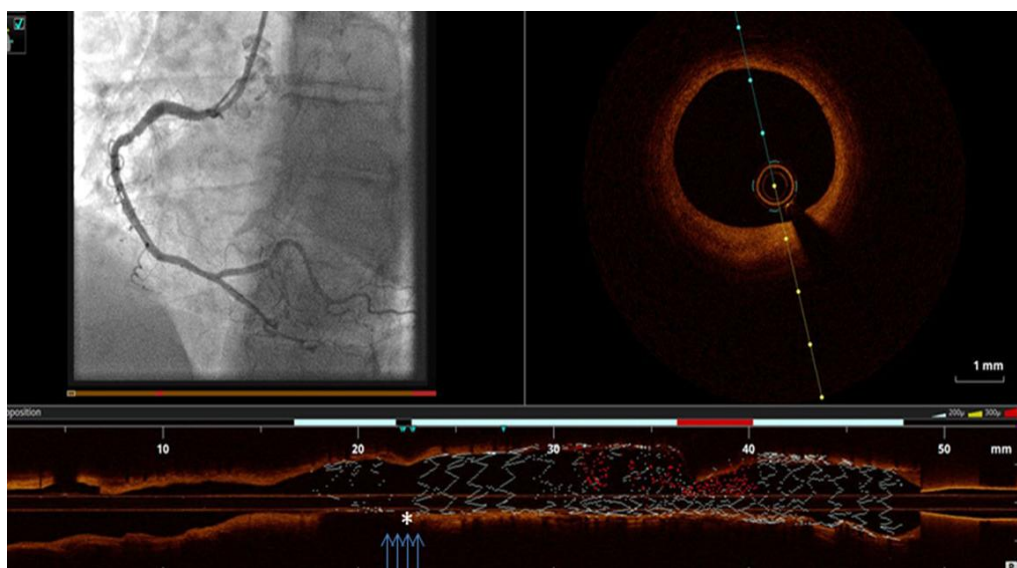


Рисунок 1.7 - Перелом стента на КАГ и ОКТ.

Равномерная диффузия лекарственного вещества с поверхности стента определяет эффективность противорестенотического действия современных стент-систем. Лабораторные исследования продемонстрировали существенное влияние локальной гемодинамики на результативность покрытых стентов, обусловленное конструктивными особенностями ячеистой структуры - толщиной перемычек и степенью их погружения в сосудистую стенку. Минимальные проявления пристеночного тромбообразования в зоне контакта стента с артерией способны модифицировать распределение лекарственного агента. Совокупность перечисленных механизмов определяет результаты клинического применения стент-систем.

Механические воздействия на полимерное покрытие стентов при прохождении кальцинированных сегментов коронарных артерий приводят к нарушению целостности поверхностного слоя. Лабораторные исследования с применением световой микроскопии демонстрируют структурные изменения полимера в виде фрагментации, деламинации и образования микротрещин. Многочисленные научные работы анализируют масштаб повреждений стентов после сложных чрескожных манипуляций в извитых и кальцинированных артериальных сегментах. Результаты исследования [124] свидетельствуют о значительной потере лекарственного покрытия - до 40% площади поверхности стента остается без активного вещества. Нарушение целостности полимерного слоя существенно влияет на фармакокинетику препарата и увеличивает вероятность развития рестеноза.

Современные медицинские исследования подтверждают значительное снижение частоты ранних рестенозов при использовании стентов с лекарственным покрытием в первые полгода после проведения чрескожного коронарного вмешательства. Длительные наблюдения за пациентами, перенесшими повторные ЧКВ, выявили особые патологические изменения внутри стентов в отдаленном периоде. Морфологический анализ показал сходство образовавшихся поражений с классической атеросклеротической бляшкой в просвете стентированного сосуда. Отличительной характеристикой данного типа поражений служит

преждевременное накопление пенистых макрофагов в зоне патологического процесса [94].

Оптическая когерентная томография значительно расширила понимание механизмов заживления различных стентовых платформ и патогенеза рестеноза. Метод ОКТ существенно дополняет коронарную ангиографию благодаря расширенным диагностическим возможностям. Технология обеспечивает детальное исследование поверхностных и глубоких структур атеросклеротических образований, позволяет обнаруживать тромботические массы в коронарных артериях и оценивать состояние периваскулярных тканей. ОКТ демонстрирует превосходную визуализацию морфологически сложных атеросклеротических поражений, включая эксцентрические стенозы, количественная оценка которых затруднена при стандартной ангиографии.

Современные методы оптической когерентной томографии позволяют получать детализированные изображения коронарных артерий и имплантированных устройств с высоким разрешением [12,70,141]. Патологоанатомические исследования выявили корреляцию между отсутствием покрытия страт стента и развитием тромбоза [98]. Масштабные клинические наблюдения были направлены на изучение взаимосвязи данных ОКТ, включая позиционирование стента и степень покрытия его опорных элементов, с результатами лечения пациентов [52]. Клинические протоколы включают комплексную оценку состояния сосудистой стенки с использованием показателя заживления (Healing Score, HS) [25,126]. Методика расчета HS дает возможность количественно сравнивать процессы эндотелизации у пациентов с разными типами стентов на различных сроках наблюдения. Показатель включает пять основных параметров состояния сосудистой стенки.

- а) процент внутрипросветного дефекта (% ILD);
- б) процент мальаппозированных и непокрытых страт (% MU);
- в) процент непокрытых страт отдельно (% U);
- г) процентное мальаппозированных страт отдельно (% M);
- д) неоинтимальная объемная непроходимость более 30% (% NVO).

Оптическая когерентная томография выявила формирование специфических характеристик поздних рестенозов, включающих нестабильные атеросклеротические образования с фиброзным покрытием, липидными отложениями, инфильтрацией макрофагов, развитием новых сосудов и тромботическими осложнениями. Медицинское сообщество классифицировало данное явление как неоатеросклероз, отнеся его к отдаленным осложнениям стентирования коронарных артерий. Прогрессирование поздних рестенозов и последующее клиническое ухудшение после чрескожного коронарного вмешательства преимущественно обусловлено неоатеросклеротическими изменениями сосудистой стенки [7].

1.8 Сывороточные факторы рестеноза

В последние годы активно изучается влияние сывороточных факторов на развитие атеросклероза. Уровень таких сывороточных показателей, как аполипопротеин А-I (апоА1), аполипопротеин В (апоВ), белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК) может оказывать влияние на частоту развития атеросклероза.

АпоА1 - основной белковый компонент холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C), в основном участвует в обратном транспорте холестерина и играет ключевую роль в регуляции липидного обмена. В недавних исследованиях на животных было показано, что АпоА1 снижает возникновение и прогрессирование неоатеросклероза и рестеноза путем ингибирования воспаления, пролиферации гладкомышечных клеток (SMC), ангиогенеза и активации тромбоцитов [22,63,64,93,115]. Кроме того, его кардиопротективный эффект АпоА1 был доказан при повышении его концентрации в сыворотке крови [93]. В этом ретроспективном исследовании случай-контроль было обнаружено, что АпоА1 является независимым фактором риска рестеноза у пациентов, перенесших ЧКВ на основе имплантации СЛП. Это открытие согласуется с предыдущими

исследованиями, которые продемонстрировали зависимость частоты развития рестенозов от уровня АпоА1. Однако большинство предыдущих исследований были проведены на животных моделях. Aart et al. обнаружили, покрытие ГМС АпоА1 ингибирует рестеноз по сравнению с ГМС без данного покрытия на модели повреждения подвздошной артерии новозеландских кроликов [51]. В исследовании L.Z. Vanags и соавторов (2017) было обнаружено, что голые металлические страты, покрытые АпоА1, ингибируют тромбоз внутри стента, активацию тромбоцитов и пролиферацию ГМК *in vitro*, а также улучшают биосовместимость стентов в модели мышей [103]. В исследовании D. Liu и соавторов (2017) прямая внутривенная инъекция миметического пептида АпоА1 подавляла пролиферацию ГМК и неоинтимальную гиперплазию в модели повреждения сонной артерии крысы [131].

Однако клинических данных относительно связи между АпоА1 и рестенозом внутри стента мало. Механизм влияния АпоА1 на рестеноз, вероятно, сложен и многофакторен. Как основной белковый компонент ЛПВП, АпоА1 в основном участвует в процессе обратного транспорта холестерина. Он способствует обратному переносу холестерина из клеток сосудов в печень. Тем самым он уменьшает превращение макрофагов сосудистой стенки в пенистые клетки и ингибирует прогрессирование атеросклероза [93]. Более того, АпоА1 также улучшает функцию эндотелия сосудов, ингибирует пролиферацию гладких мышц и функцию тромбоцитов, а также уменьшает воспаление и ангиогенез в бляшках, предотвращая неоатеросклероз [22,63,64,93,115].

В 2022 году группой J. Wang было исследовано 604 пациента с рестенозом коронарных артерий. В многофакторном логистическом регрессионном анализе была показана отрицательная корреляция между уровнем АпоА1 и развитием рестеноза в коронарных стентах [145]. В этом исследовании уровень сывороточного АпоА1 был независимым фактором риска рестеноза у пациентов, перенесших ЧКВ на основе СЛП. 205 пациентов, которые перенесли КАГ в течение 12 месяцев после ЧКВ были отнесены к группе с ранним рестенозом, остальные 399 пациентов были отнесены к группе с поздним рестенозом.

Среди 205 пациентов, перенесших повторную ангиографию в течение 12 месяцев после первичного ЧКВ, у 18 пациентов развился рестеноз (группа рестеноза), в то время как у 187 пациентов рестеноз не развился (группа контроля). Не было никаких существенных различий между группами в отношении распределения по возрасту и полу, доли пациентов с гипертензией, курением и анамнезом перенесенного инфаркта миокарда; однако в группе рестеноза была более высокая доля пациентов с сахарным диабетом (78% против 32%, $P < 0,05$). Не было никаких существенных различий между группами в отношении липидного профиля и истории приема лекарств. Распределение поражений, количество, диаметр и длина стентов также были сопоставимы в двух группах. В группе рестеноза уровень сывороточного АпоА1 был значительно ниже ($1,1 \pm 0,26$ против $1,24 \pm 0,23$, $P < 0,05$), тогда как уровень HbA1c был значительно выше ($7,65 \pm 1,21$ против $6,81 \pm 1,51$, $P < 0,05$), чем в группе контроля. Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, АпоА1 был независимым фактором риска раннего развития рестеноза. Частота раннего развития рестеноза показала отрицательную корреляцию с АпоА1 (Рисунок 1.8).

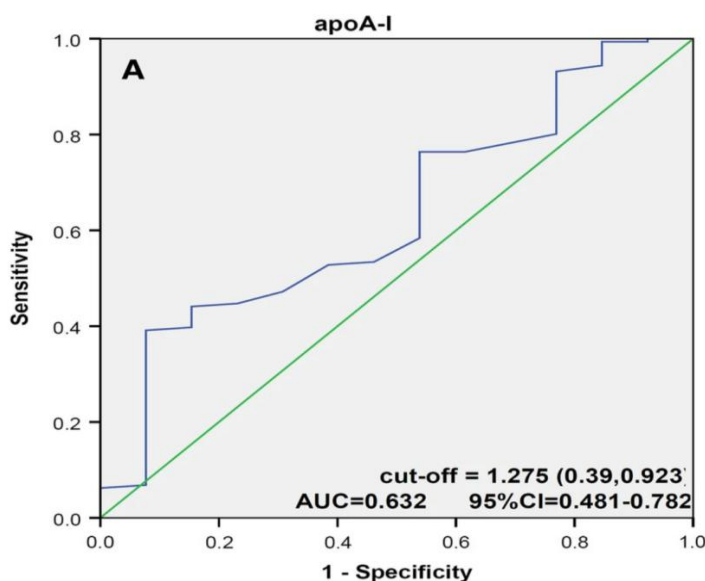


Рисунок 1.8 - ROC-анализ с использованием АпоА1 для оценки надежности модели, предсказывающей частоту раннего рестеноза стента [145].

При анализе подгрупп позднего развития рестеноза была показана отрицательная корреляция с АпоА1 независимо от интенсивного снижения уровня липидов; при многофакторном логистическом регрессионном анализе АпоА1 также был независимым фактором риска позднего рестеноза стента. У пациентов с интенсивным снижением уровня липидов комбинированное применение АпоА1, время стентирования и сахарный диабет предсказывали частоту позднего развития рестеноза стента. Кроме того, кардиопротективный эффект АпоА1 был доказан при повышении его концентрации в сыворотке крови [23,145].

Результаты выше указанных исследований позволяют предположить, что АпоА1 может иметь независимый защитный эффект против раннего и позднего рестеноза внутри стента независимо от уровня ЛПВП. Необходимы дальнейшие исследования для предоставления более точных доказательств того, что АпоА1 является перспективной терапевтической целью для дальнейшего снижения частоты рестенозов после ЧКВ.

АпоВ является основным аполипопротеином хиломикронов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и является лигандом для рецептора ЛПНП. Он встречается в плазме в виде двух основных изоформ, apoB-48 и apoB-100: первая синтезируется исключительно в кишечнике, а вторая — в печени. Кишечная и печеночная формы apoB кодируются одним геном из одной очень длинной мРНК. Две изоформы имеют общую N-концевую последовательность. Мутации в этом гене или его регуляторной области вызывают гипобеталипопротеинемию, нормотриглицеридемическую гипобеталипопротеинемию и гиперхолестеринемию из-за дефектного лиганда apoB — заболевания, влияющие на уровень холестерина в плазме и уровни apoB [132].

В исследовании J. Wang и соавторов (2022) были исследованы 127 представителей уйгурской народности, перенесших ЧКВ. Пациенты были разделены на две группы – со сформировавшимся рестенозом стента и без него. В группе рестеноза уровень АпоВ был достоверно выше, чем в группе без рестеноза [145]. Интересное исследование было проведено группой X. Sheng и соавторов

(2024). Группа исследовала показатели 171 пациента после перенесенного ОСКбпСТ, который повлек за собой КАГ с последующим стентированием в 80 случаях, и КАГ не потребовавшую стентирование у 91 пациента. В обеих группах была проведена повторная КАГ и выявлен рестеноз внутри стента в первой группе или значимая потеря просвета во второй группе. В обеих группах изучались демографические характеристики и сывороточные показатели. Было показано значимое повышение уровня АпоВ в обеих группах по сравнению с группой контроля. Кроме того, клинически и прогностически значимым стало обнаружение значимой роли АпоВ в качестве предиктора риска развития стенотического поражения у пациентов при длительной рациональной терапии статинами [66] (Рисунок 1.9).

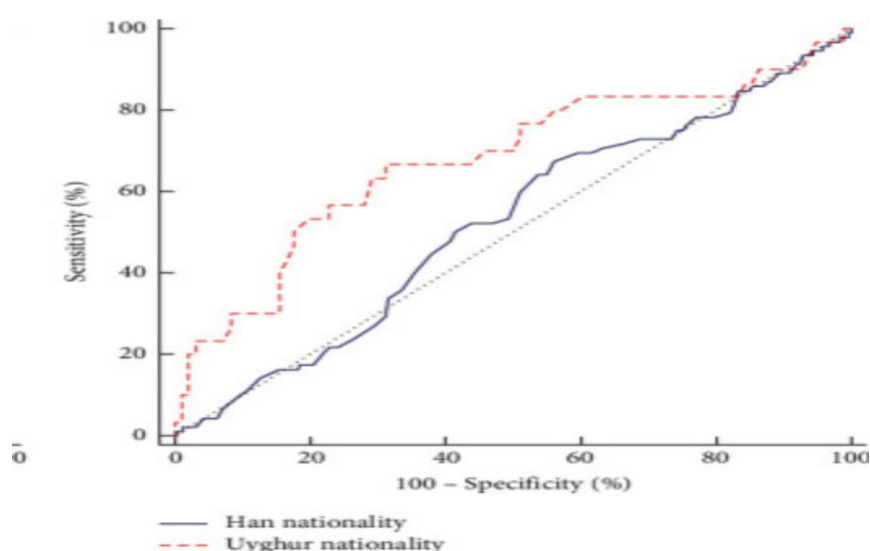


Рисунок 1.9 - ROC-анализ с использованием АпоВ для оценки надежности модели, предсказывающей частоту развития рестеноза стента [145].

Относительно новым кардиомаркером, количественный анализ которого еще не получил достаточно широкого распространения в клинической лабораторной диагностике России, является сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК). Его молекулярная масса составляет 15 кДа. БСЖК содержится в основном в миокарде (около 0,5 мг/г), однако в небольших количествах присутствует в мозге и скелетной мускулатуре. Одной из главных областей

применения лабораторных данных по определению сБСЖК является раннее выявление некротических поражений миокарда. Так же уровень БСЖК может использоваться как независимый предиктор смертельного исхода заболевания. Определение уровня БСЖК имеет достаточно большую, все расширяющуюся сферу применения в клинической кардиологии. Он может быть успешно использован в качестве предиктора серьезных кардиальных осложнений у пациентов с ОКС, а также для мониторинга проводимой терапии и оценки ее результатов. Была показана прямая связь между БСЖК, диабетом и атеросклерозом у мышей [127]. Некоторые исследования показали, что у мышей с дефицитом аполипопротеина Е дефицит гена БСЖК защищает этих мышей от атеросклероза; следовательно, ингибирование БСЖК эффективно лечит атеросклероз в мышинной модели [102]. Кроме того, исследование в Китае показало, что существует независимая связь между уровнями FABP-4 в сыворотке и атеросклерозом сонных артерий у женщин [136]. В подтверждение вышеприведенных исследований исследование М. Furuhashi и соавторов (2007) показало, что ингибирование БСЖК является эффективным вариантом лечения тяжелого атеросклероза и диабета 2 типа в мышинной модели [136].

Таким образом, исследования показали, что у 3–20% пациентов разовьется ранний или поздний рестеноз после имплантации СЛП нового поколения вместе с интенсивной терапией, снижающей уровень липидов [47,49,68,123,138]. Исходя из этого, возрастает роль определения предикторов рестеноза. Знание этих предикторов позволит скорректировать и улучшить результаты лечения путем выработки персонализированной схемы лечения, правильного принятия решений о виде реваскуляризации, используемых материалов и особенностях стентирования.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клинико-функциональная характеристика пациентов и дизайн исследования

Исследование проводилось на базе второй отделения кардиологии ГБУЗ РКЦ г. Уфы в период с 2015-2022 гг. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации, и было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 17 ноября 2021 года. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

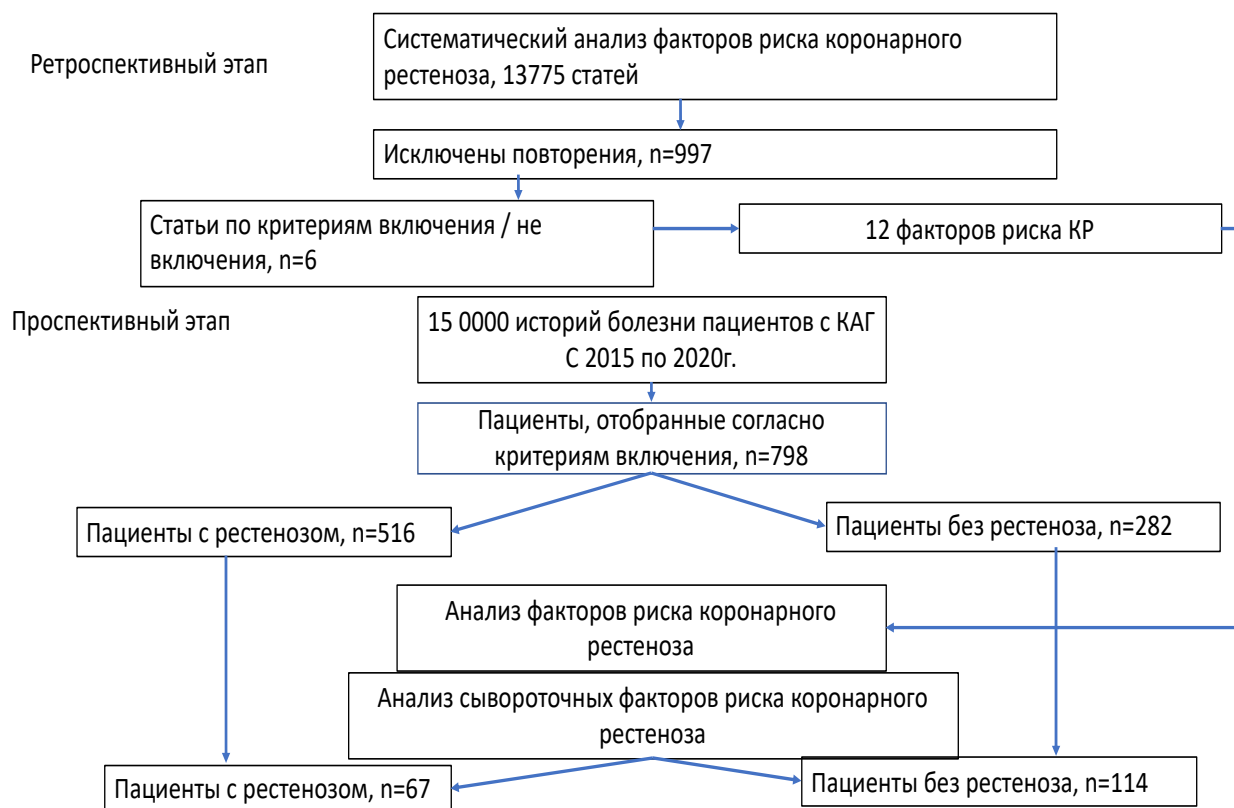


Рисунок 2.1 - Дизайн исследования.

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 глюкокортикостероидов и другой контролирующей терапии;
- ✓ семейная гиперхолестеринемия;
- ✓ рак, требующий химиотерапии и лучевой терапии после чрескожного коронарного вмешательства.
- ✓ беременность, ранний послеродовой период, период лактации.

Диагностика стабильной стенокардии основывалась на типичных клинических проявлениях:

- Давящая, жгучая боль или дискомфорт за грудиной, иногда с распространением в левую руку, спину, нижнюю челюсть или эпигастрий. Длительность приступа составляла от 2 до 5 (реже до 20) минут. В некоторых случаях вместо боли наблюдалась выраженная одышка.
- Симптомы провоцировались физической активностью или сильным эмоциональным напряжением.
- Приступ купировался в состоянии покоя или в течение 1–3 минут после приема нитроглицерина.

При анализе анамнестических данных пациента с предполагаемой ишемической болезнью сердца проводилось детальное изучение специфических

факторов риска, включая табакокурение на момент обследования либо в предшествующие периоды жизни. Особое внимание уделялось наследственному анамнезу, а именно, наличию сердечно-сосудистых заболеваний и летальных исходов от них среди кровных родственников первой линии - родителей, братьев и сестер пациента.

Пациенты прошли комплексное лабораторное обследование, включающее развернутые анализы мочи, крови и основных биохимических параметров, коагуляционный профиль. Специалисты уделили повышенное внимание метаболическим показателям, оценивая состояние липидного спектра и углеводного гомеостаза.

Регистрация электрокардиограммы включала запись показателей сердечной деятельности по двенадцати отведениям в состоянии физиологического покоя с последующим детальным анализом электрической активности миокарда для определения признаков ишемических изменений, патологического зубца Q, аритмий и нарушений проводящей системы сердца.

Трансторакальная эхокардиография применялась для комплексной диагностики состояния сердечно-сосудистой системы пациентов, включая анализ сократительной способности миокарда, фракции выброса, диастолической функции левого желудочка, клапанного аппарата сердца и дифференциальной диагностики болевого синдрома в области грудной клетки.

Ультразвуковое исследование сонных и позвоночных артерий выполнялось пациентам с предполагаемой ишемической болезнью сердца для диагностики атеросклеротических изменений при отсутствии ранее документированного атеросклеротического поражения сосудистого русла.

Диагностическая верификация стабильной стенокардии основывалась на проведении функциональных проб с использованием электрокардиографического мониторинга при выполнении физических упражнений на беговой дорожке или велотренажере.

Завершающим этапом диагностического процесса служила коронароангиография - золотой стандарт верификации стабильной стенокардии.

Рентгеноконтрастное исследование коронарных артерий выполнялось в специализированной операционной посредством селективного введения контрастного препарата в устья сосудов под рентгенологическим мониторингом. Визуализация коронарного русла позволяла определить наличие, расположение, протяженность и выраженность стенотических изменений артериальных сосудов сердца.

Было рассмотрено 15000 историй болезни пациентов, из которых на основании вышеуказанных критериев в исследование было включено 798 пациентов. У всех пациентов был верифицирован диагноз стабильной стенокардии, подтвержденный на основании сведений о факторах риска, клинической картины, данных лабораторно-инструментальной диагностики и по данным коронароангиографии. У всех пациентов во время КАГ были выявлены гемодинамически значимые стенозы, которые в последующем привели к проведению эндоваскулярного вмешательства – стентирования.

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. 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 так же исследование уровня сывороточных биомаркеров: аполипопротеин A1 (АпоА1), аполипопротеин В1 (Апо В1), белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (ST2).

Средний возраст пациентов составил 66 (62; 71) лет, из них мужчин - 134, женщин – 47. Основной контингент исследования, это пациенты старшей возрастной группы. При этом, число мужчин значительно превосходит число

женщин (почти в 3 раза), однако с увеличением возраста их соотношение снижается.

2.2 Методы исследования пациентов

1. Общие клинические исследования.
2. Лабораторные тесты на биохимические показатели.
3. Анализ плазмы крови на Апо А1, Апо В1, БСЖК, ST2 методом высокочувствительной ИФА.
4. Анализ электрокардиограмм.
5. Эхокардиография (ЭхоКГ).
6. Коронарография (КАГ).

При обследовании пациентов осуществлялся комплексный сбор медицинских данных, включающий детальное изучение симптоматики, истории заболеваний и предрасполагающих обстоятельств. Медицинский анализ охватывал выявление наследственной предрасположенности, вредных привычек, избыточной массы тела, перенесенных кардиологических патологий, нарушений углеводного обмена и проявлений недостаточности сердечной деятельности.

Комплексное лабораторное обследование включало определение биохимических параметров крови с анализом метаболических показателей. Проводилась оценка липидного спектра, мониторинг суточных колебаний глюкозы, измерение концентрации гликированного гемоглобина, активности печеночных ферментов АЛТ и АСТ в сыворотке крови.

Забор крови осуществлялся у пациентов при госпитализации в медицинское учреждение. Центрифугирование образцов крови производилось на протяжении пятнадцати минут с частотой тысяча оборотов, максимум спустя полчаса после венепункции, полученная плазма подвергалась заморозке при минус семидесяти градусах Цельсия. Методом иммуноферментного анализа, применяя реактивы производства АО «Вектор-Бест» (Россия), определялись количественные

показатели маркеров Апо А1, Апо В1, NT-proBNP, цистатина С, БСЖК, sST2. Дополнительные лабораторные исследования выполнялись согласно стандартному протоколу обследования пациентов.

Основываясь на результатах комплексного обследования, регистрация электрокардиограмм осуществлялась с помощью аппарата PHILIPS PageWriter TC70 производства Нидерландов, включая запись в состоянии покоя по 12 стандартным отведениям, дополненную эхокардиографическим исследованием на аппарате LOGIO 5 американского производства с применением методик импульсной и непрерывно-волновой доплеркардиографии, а также цветного доплеровского картирования.

Процедура коронароангиографии осуществлялась специалистами первого отделения рентгенохирургической диагностики и терапии Республиканского кардиологического центра с применением современных ангиографических комплексов Siemens Artis Zee Ceiling, Siemens Artis Zee Biplane и Philips Allura согласно установленному медицинскому протоколу.

2.3 Систематический анализ

На первом этапе мы провели систематический анализ доступных источников для выявления предикторов рестеноза 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 [ГМС] или стент с лекарственным покрытием [СЛП]). Обязательным условием отбора была доступность литературной информации о соотношении рисков рестеноза внутри стента или данных для расчета соответствующего соотношения рисков. Мы использовали PubMed и eLibrary для поиска статей. Ключевые слова включали «рестеноз внутри стента», «клиническая картина», «исход», «голометаллический стент», «стент с

лекарственным покрытием», «реваскуляризация целевого поражения», «инфаркт миокарда» и «чрескожное коронарное вмешательство». В поиске использовались операторы OR и AND. Метаанализ включал когортные исследования и исследования случай-контроль, как проспективные, так и ретроспективные. В этих исследованиях оценивались предикторы рестеноза, такие как курение, СД, гипертоническая болезнь, дислипидемия, хроническая болезнь почек (ХБП), диализ, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, цереброваскулярное заболевание и синдром Лериша. Кроме того, оценивались клинические проявления рестеноза в стенте (стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда), а также оценивались конечные точки в зависимости от покрытия стента. Конечными точками были госпитализация, повторная реваскуляризация, инфаркт миокарда, тромбоз стента и смерть. Для процедуры поиска использовался протокол Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

2.4 Ретроспективный анализ

На втором этапе мы проанализировали 15 000 историй болезни стентированных пациентов с 2015 по 2020 год (Рисунок 2.1) в одном центре (Республиканский кардиологический центр, Уфа, Россия).

Критериями включения явилось перенесенное первичное или плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а именно стентирование коронарных артерий. Статус выживаемости и наличие развившегося рестеноза отслеживалось с использованием программы «ПроМед». Диагноз рестеноза внутри стента коронарной артерии выставлялся при обнаружении потери просвета более чем на 50% более чем через 1 месяц после чрескожного коронарного вмешательства.

Региональная медицинская информационно-аналитическая система «ПроМед» функционирует в формате программного обеспечения как услуги, централизованно обрабатывая данные множества пользователей. Единый центр

обработки аккумулирует медицинские сведения о предоставленных услугах населению и распределении ресурсов здравоохранения субъекта. Платформа «ПроМед» координирует взаимодействие между лечебными организациями, региональными органами здравоохранения, территориальным фондом обязательного медицинского страхования, страховыми компаниями и аптечными предприятиями, задействованными в программе дополнительного лекарственного обеспечения.

Региональная медицинская информационно-аналитическая система «ПроМед» объединяет различные программные модули, обеспечивающие комплексную автоматизацию документооборота медицинских учреждений. Программный модуль «Стационар» применялся при проведении анализа данных. Функционал модуля обеспечивает централизованное накопление сведений о стационарном лечении, мониторинг занятости коечного фонда, маршрутизацию пациентов между отделениями, документирование госпитализаций, передачу данных в поликлиническое звено и ведение электронных медицинских карт. Электронная медицинская документация включает полные сведения об обращениях пациента во все подразделения медицинской организации - поликлинику, параклинические службы, стационар и скорую помощь.

Далее на основании критериев включения/невключения было выбрано 798 пациентов, которые составили 2 группы: группу контроля – 282 пациента, и группу рестеноза -516 пациентов. На данном этапе был проведен анализ частоты встречаемости клинико-демографических факторов риска. Период ретроспективы составил 60 месяцев.

Показатели, которые оценивались, приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Клинико-демографические показатели пациентов с ИБС с наличием и отсутствием рестеноза КА

Пол (муж / жен), n (%)
Возраст, лет

ИМТ, кг/м ²
Наследственность, n (%)
Курение, n (%)
Синусовый ритм, n (%)
Фибрилляция предсердий, n (%)
Трепетание предсердий, n (%)
ИМ в анамнезе, n (%)
ГБ, n (%)
СД2, n (%)
САД, мм рт. ст.
ДАД, мм рт. ст.
ФВ ЛЖ, %

Примечание: ГБ- гипертоническая болезнь; 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; * - $p < 0,05$.

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. Для формирования индекса склонности попадания в группу пациентов с рестенозом и без него была оценена модель логистической регрессии с переменной, отвечающей за пол пациента, в качестве фактора влияния. 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. Качество процедуры псевдорандомизации контролировали по близости к 1 разницы в вариационном отношении.

2.5 Биомаркерный анализ

Из пациентов, у которых определялись рестеноз (67) и его отсутствие (114) сплошным образом выбирались пациенты и приглашались для анализа сывороточных биомаркеров.

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 А1, Апо В1, NT-proBNP, цистатин С, БСЖК, ST2 определялась с помощью иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия).

В группу пациентов с рестенозом было отобрано при ретроспективном анализе сплошным образом 67 человек, в контрольную группу пациентов без гемодинамически значимого рестеноза - 114 пациента. Период ретроспективы составил 60 месяцев. Дизайн биомаркерного исследования представлен на рисунке 2.2.

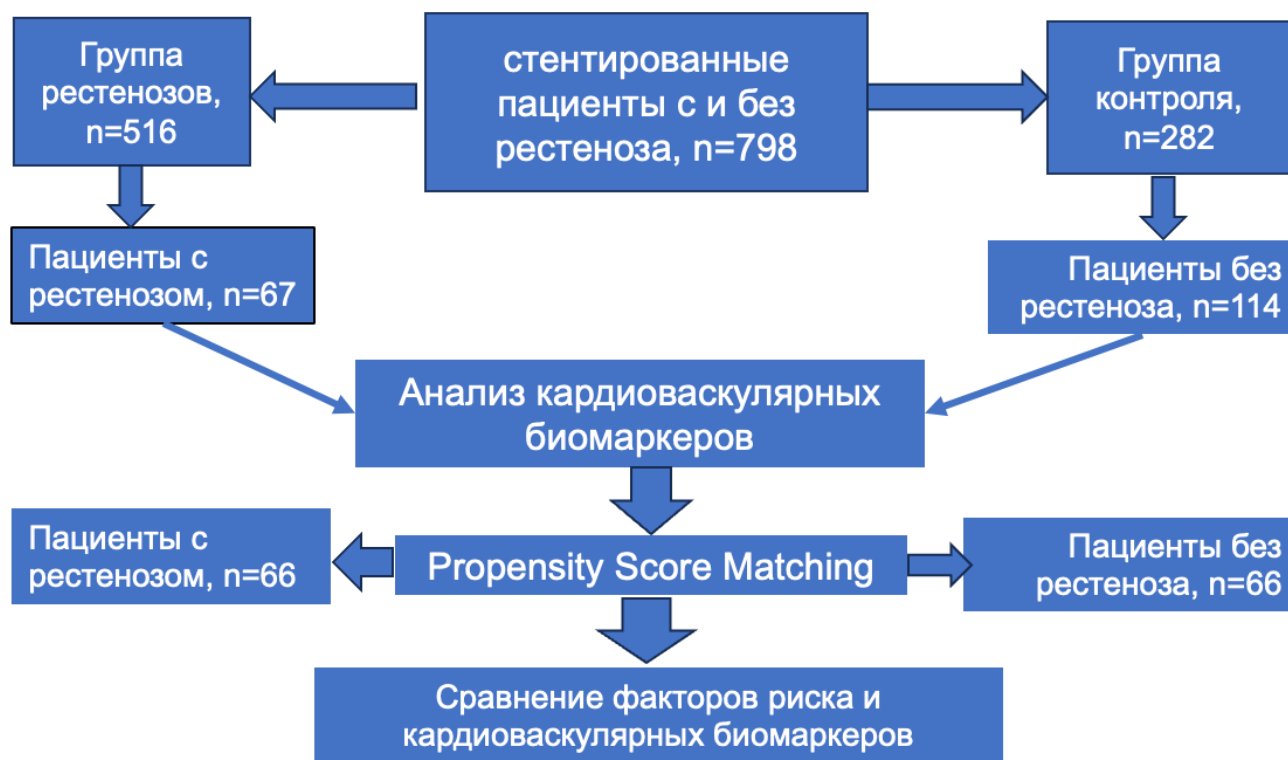


Рисунок 2.2 - Дизайн биомаркерного анализа.

2.6 Статистический анализ

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от отсутствия (контрольная группа) или наличия (группа рестеноза) рестеноза, требующего повторного чрескожного коронарного вмешательства.

Группа рестеноза включала 516 пациентов, в то время как контрольная группа включала пациентов без гемодинамически значимого рестеноза. Конечные точки (смерть, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная госпитализация и повторная реваскуляризация) определялись для всех пациентов в течение 5 лет. R Studio использовалась в пакетах («survival», «survMisc» и «survminer»). Проводились одно- и многомерные анализы выживаемости (например, регрессии Кокса) и анализ Каплана-Майера. Последний использовался для оценки различий в функции $S(t)$ до развития или отсутствия рестеноза в разных типах стентов:

$$S(t) = \left[\frac{\binom{n}{j}}{\binom{n-j+1}{j}} \right] \quad (1)$$

где n — общее количество наблюдений; d_i равно 1, если событие произошло в течение рассматриваемого периода наблюдения, или 0 — если событие было цензурировано.

Для иллюстрации результатов оценки кривые Каплана-Майера были нанесены на график функции выживаемости (с рестенозом в качестве конечной точки), где ось x представляет собой период наблюдения (до развития или отсутствия рестеноза; определяется в месяцах). Тест логрангов использовался для сравнения временных интервалов до рестеноза в группах с определенной переменной или без нее (например, тип стента [СЛП против ГМС]), при этом нулевая гипотеза не утверждала различий между группами. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы составил $P < 0,05$. Для подтверждения влияния потенциальных предикторов риска, выявленных на первом этапе исследования, на

развитие рестеноза мы провели анализ выживаемости с использованием регрессии Кокса с несколькими переменными:

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \cdot \exp(\beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki} + \beta_0) \quad (2)$$

где $\lambda_i(t)$ — риск рестеноза у i -го пациента в течение периода наблюдения t ; $\lambda_0(t)$ — базовый риск рестеноза у каждого пациента по умолчанию; $x_{1i}, \dots, x_{ki}$ — потенциальный(е) фактор(ы) риска рестеноза; $\beta_1, \dots, \beta_k$ — коэффициент(ы) регрессоров, выявленных на первом этапе исследования и оцененных с использованием метода частичного правдоподобия; β_0 — свободный член.

Коэффициенты регрессоров в модели Кокса оценивались с использованием метода максимального частного правдоподобия с функцией частичного правдоподобия по формулам Эфрона и Бреслоу. Для обеих формул (уравнения I и II) были рассчитаны значения информационных критериев Акаике и Шварца (AIC и BIC). Модель оценивалась с использованием метода частичного правдоподобия Эфрона, поскольку он дал более низкие значения информационных критериев Акаике и Шварца по сравнению с методом Бреслоу (для Бреслоу: AIC=3282,33, BIC=3313,58; для Эфрона AIC=3280,96, BIC=3312,21). Форма функции частичного правдоподобия была выбрана на основе наименьших значений информационных критериев. Статистическая значимость предикторов риска проверялась по тесту Вальда при уровне значимости $p < 0,05$; нулевой гипотезой было предположение о том, что коэффициент регрессора = 0, то есть не было никакого влияния исследуемого фактора на риск рестеноза. Статистика Вальда (Z_w) рассчитывалась следующим образом:

$$Z_w = \frac{\hat{\beta}}{SE(\hat{\beta})} \quad (3)$$

где $SE(\beta)$ является стандартной ошибкой β

Для оценки качества модели Кокса был проведен тест отношения правдоподобия (LR) с нулевой гипотезой о незначимости в общей модели. Гипотеза была отклонена в пользу альтернативы при $P < 0,05$. Индекс согласованности Харрелла (C) (CIN), мера объясненной случайности (R2) и мера

объясненного отклонения (R_{mev}) рассматривались как метрики качества параметризации модели Кокса. Меры определялись следующим образом:

$$R_{mer}^2 = 1 - \exp\left(\frac{2}{n}(\bar{l} - l)\right)$$

$$R_{mev}^2 = \frac{R_{mer}^2}{\left(R_{mer}^2 + \pi / 6 \cdot (1 - R_{mer}^2)\right)} \quad (4)$$

где l — логарифм функции частичного правдоподобия, $\bar{l}$ — логарифм ограниченной (0 для всех регрессоров) функции частичного правдоподобия, а n — количество пациентов. Считалось, что объяснительная сила модели Кокса выше, если показатели качества близки к 1. Результаты моделирования интерпретировались на основе расчета с использованием коэффициентов регрессии оценочного отношения рисков (HR):

$$HR(x_i) = \frac{\lambda(t | x_i)}{\lambda_0(t)} = \exp(x_i \beta) \quad (5)$$

В дополнение, мы предположили, что базовая функция риска $\lambda_0(t)$ зависит от времени t , но факторы риска не являются независимыми от времени t . 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитывался с использованием формулы Гринвуда:

$$D(\hat{s}(t)) \sim (\hat{s}(t))^2 \sum_{j:t_j \leq t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)} \quad (6)$$

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. Для формирования индекса склонности попадания в группу пациентов с рестенозом и

без него была оценена модель логистической регрессии с переменной, отвечающей за пол пациента, в качестве фактора влияния. 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. Качество процедуры псевдорандомизации контролировали по близости к 1 разницы в вариационном отношении.

В рандомизированных группах пациентов проводили сравнение клинико-демографических характеристик и показателей биомаркеров сыворотки крови, полученных в самом начале исследования. Распределение непрерывных числовых признаков представляли в виде медианы и межквартильного размаха (I квартиль; III квартиль), для категориальных признаков использовали абсолютную и относительную (в %) частоты встречаемости. Медианы непрерывных числовых признаков сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни, частоты категориальных признаков сравнивали с помощью критерия Хи-квадрат. Считали различия значимы, если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась при уровне значимости $p < 0,05$. Для наглядности сравнения уровней показателей у пациентов с рестенозом и без него строили бокс-плоты по медиане и межквартильному размаху. Для всей статистической обработки в исследовании использовали язык R.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов ишемической болезни сердца с рестенозом и без рестеноза

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 (Таблица 3.1);
- ✓ диаметр и длина установленного номинального стента в обеих группах;
- ✓ процент рестеноза в группе с развившимся рестенозом;
- ✓ регулярная терапия по группам препаратов в обеих группах (Таблица 3.2).

Среди 798 пациентов преобладали мужчины (568 пациентов, 71,2%), в группе рестеноза было 402 мужчины, что составило 78,1%, в контрольной группе было 166 мужчин, что составило 58,9% (Рисунок 3.1). Средний возраст составил 67 (62,5;71,5).

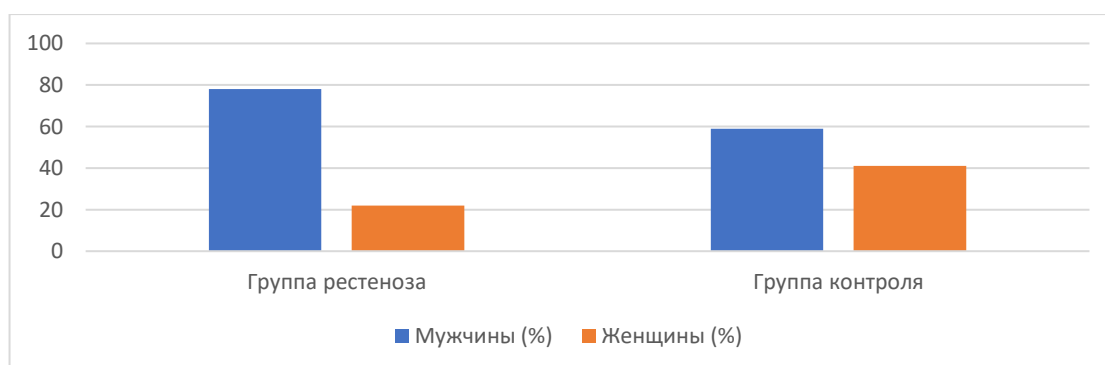


Рисунок 3.1 - Распределение пациентов в группе по полу.

При первичной КАГ преобладало поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), а именно 6 сегмента, так же часто встречалось поражение правой коронарной артерии (ПКА), 2 сегмента.

Таблица 3.1 - Поражение сегментов коронарных артерий при первой КАГ

Сегмент	Группа рестеноза n=516 (%)	Группа контроля n=282 (%)	p-уровень
Сегмент 1	57 (11,3%)	28 (9,9%)	0,306
Сегмент 2	124 (24,6%)	71 (25,2%)	0,34
Сегмент 3	76 (15,1%)	42 (14,9%)	0,47
Сегмент 4	18 (3,6%)	10 (3,5%)	0,604
Сегмент 5	8 (1,6%)	4 (1,4%)	0,41
Сегмент 6	201 (39,9%)	112 (39,7%)	0,67
Сегмент 7	149 (29,6%)	84 (29,8%)	0,7
Сегмент 8	122 (24,2%)	70 (24,8%)	0,35
Сегмент 9	25 (5%)	12 (4,3%)	0,34
Сегмент 10	4 (0,8%)	3 (1,1%)	0,44
Сегмент 11	47 (9,3%)	29 (10,3%)	0,54
Сегмент 12	31 (6,2%)	18 (6,4%)	0,706
Сегмент 13	56 (11,1%)	30 (10,6%)	0,68
Сегмент 14	10 (2%)	5 (1,8%)	0,7
Сегмент 15	8 (1,6%)	3 (1,1%)	0,76

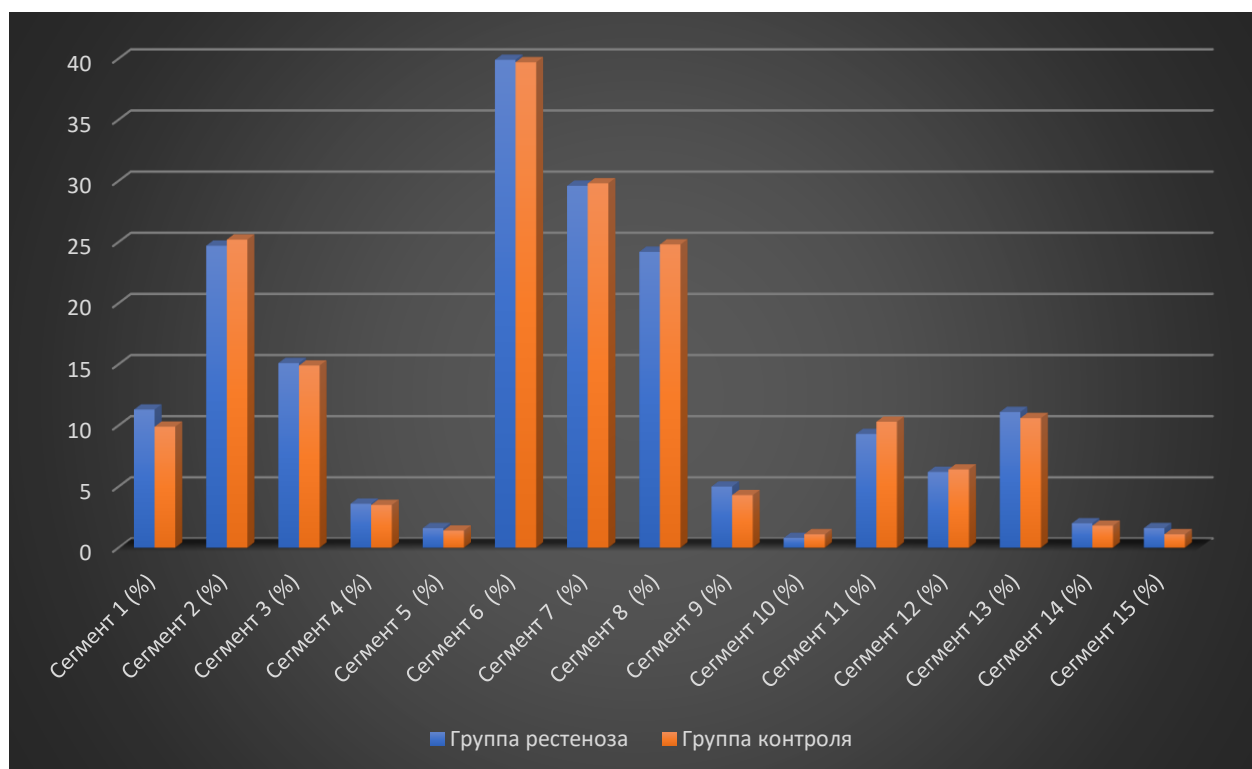


Рисунок 3.2 - Поражение сегментов при первой КАГ.

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%.

Обе группы были проанализированы по терапии. Оценивался прием статинов, дезагрегантов, тикагрелора/клопидогрела, антикоагулянтов, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция (АК) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину 2 (БРА).

Таблица 3.2 - Лекарственная терапия пациентов по группам

Группа препаратов	Группа рестеноза n=516 (%)	Группа контроля n=282 (%)	p-уровень
Статины	406 (92,1%)	250 (88,7%)	0,68
АСК	407 (92,3%)	246 (87,2%)	0,72

Продолжение таблицы 3.2

Группа препаратов	Группа рестеноза n=516 (%)	Группа контроля n=282 (%)	p-уровень
Тикагрелор/клопидогрел	373 (84,6%)	226 (80,1%)	0,34
Антикоагулянты	43 (9,6%)	28 (9,9%)	0,40
АК	73 (16,6%)	40 (14,2%)	0,74
β-адреноблокаторы	367 (83,2%)	228 (80,6%)	0,68
иАПФ/БРА	340 (77,1%)	225 (79,8%)	0,72

Далее пациенты вызывались для анализа сывороточных биомаркеров крови. В результате сплошным методом было сформировано 2 группы: 67 пациентов с рестенозом и 114 – без рестеноза. У всех отобранных пациентов исследовались кардиоваскулярные биомаркеры.

Среди исследуемых пациентов преобладали мужчины (n=114), в сравнении с женщинами (67), возраст пациентов составил 67,5 (62,0;72,0) лет. В таблице 3.3 приведены данные по распределению пациентов по полу и возрасту согласно классификации ВОЗ от 2018 г. В таблицах 3.4 и 3.5 представлена половозрастная характеристика пациентов в группе рестеноза и группе контроля. Основным контингентом исследования были пациенты старшей возрастной группы. Число мужчин значительно превосходило число женщин (почти в 3 раза), однако с увеличением возраста соотношение между полами снижалось.

Таблица 3.3 - Половозрастная характеристика пациентов в обеих группах

Пол	Возраст				Всего
	18-44	45-59	60-74	75-90	
Мужской	-	10+15	36+52	9+10	132
Женский	-	1+1	9+25	2+8	49

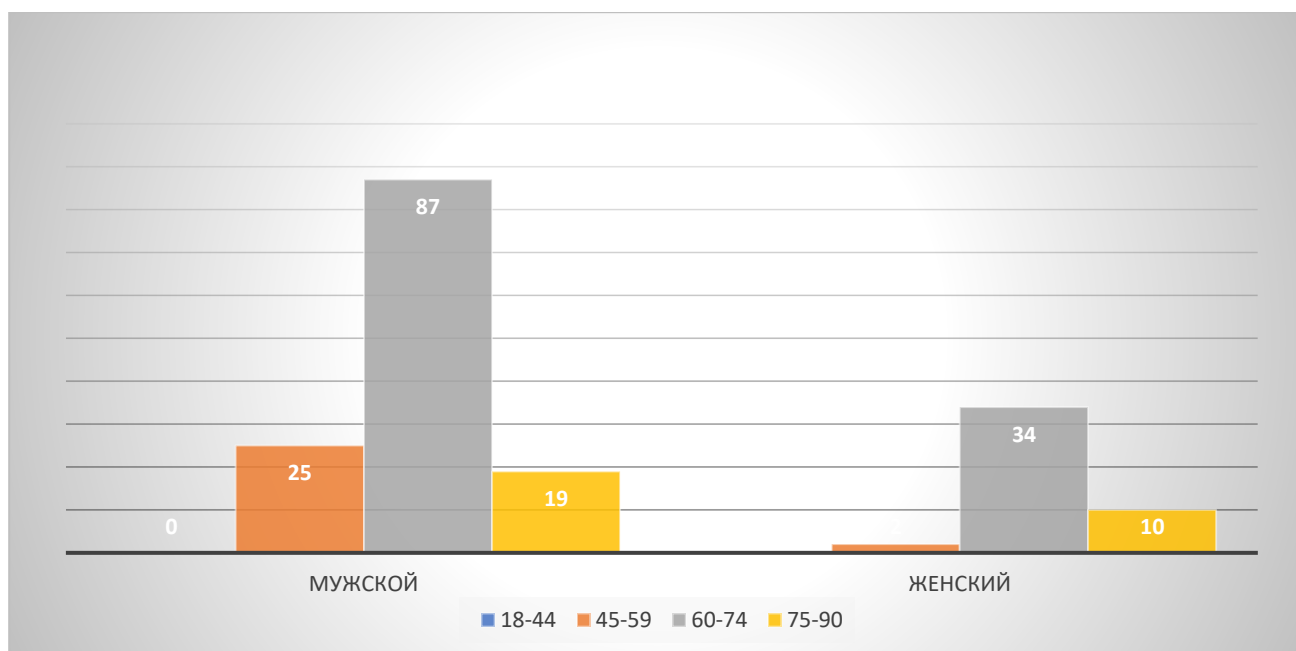


Рисунок 3.3 - Половозрастная характеристика пациентов в обеих группах.

Таблица 3.4 - Половозрастная характеристика пациентов в группе рестеноза

Пол	Возраст				Всего
	18-44	45-59	60-74	75-90	
Мужской	-	10	36	9	55
Женский	-	1	9	2	12

Таблица 3.5 - Половозрастная характеристика пациентов в группе контроля

Пол	Возраст				Всего
	18-44	45-59	60-74	75-90	
Мужской	-	15	52	10	136
Женский	-	1	25	8	34

Из сопутствующих заболеваний наиболее распространенными были гипертоническая болезнь (ГБ; $n=168$, 92,8%), ИМ ($n=111$; 61,3%), сахарный диабет (СД; $n=44$, 21,3%). Из факторов риска следует выделить курение ($n=43$, 23,8%), нарушения ритма (фибрилляция предсердий – $n=21$; 11,9%, трепетание предсердий – $n=17$, 9,4%). Среднее систолическое артериальное давление (САД) составило 130

(126;150), среднее диастолическое давление - 84 (80;90), ФВ ЛЖ по Тейхольцу - 58 (48;65). В таблице 3.6 представлена характеристика пациентов в группе.

Таблица 3.6 - 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)	р- 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
Наследственно сть, 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
ГБ, 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

Продолжение таблицы 3.6

	Все пациенты (n=181)	Без рестеноза (n=114)	С рестенозом (n=67)	р- уровень
		Me (Q1, Q3) или частота (%)		
ФВ ЛЖ, %	58 (48;65)	58 (46;65)	59 (49;64)	p=0,757

Примечание: ГБ- гипертоническая болезнь; 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; * - $p < 0,05$.

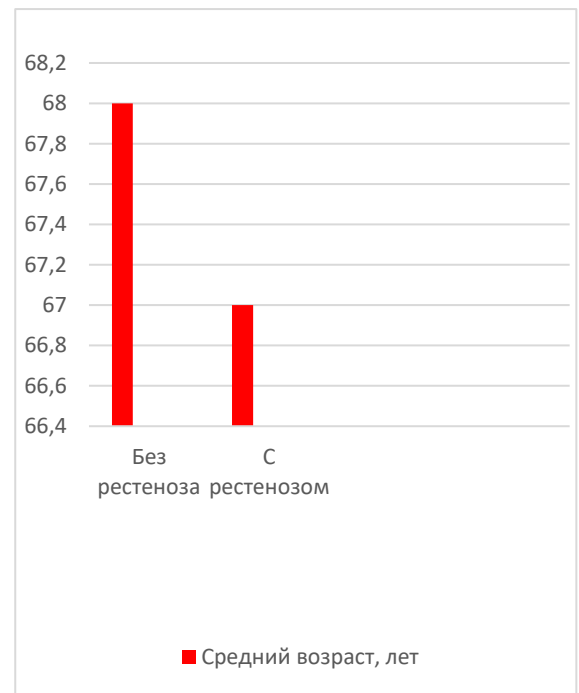
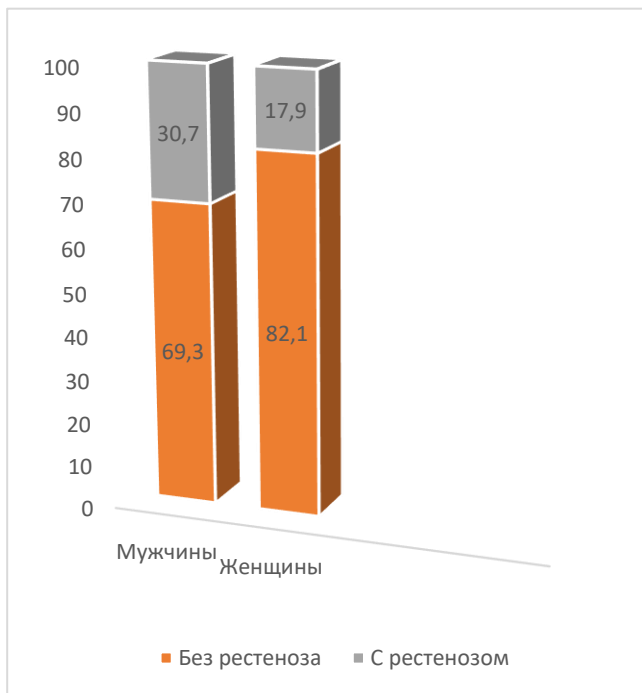


Рисунок 3.4 - Средний возраст и распределение пациентов по полу в группах.

Распределение факторов риска и сопутствующих заболеваний среди всех пациентов представлено на рисунке 3.5. На следующем рисунке 3.6 представлено распределение данных показателей по группам.

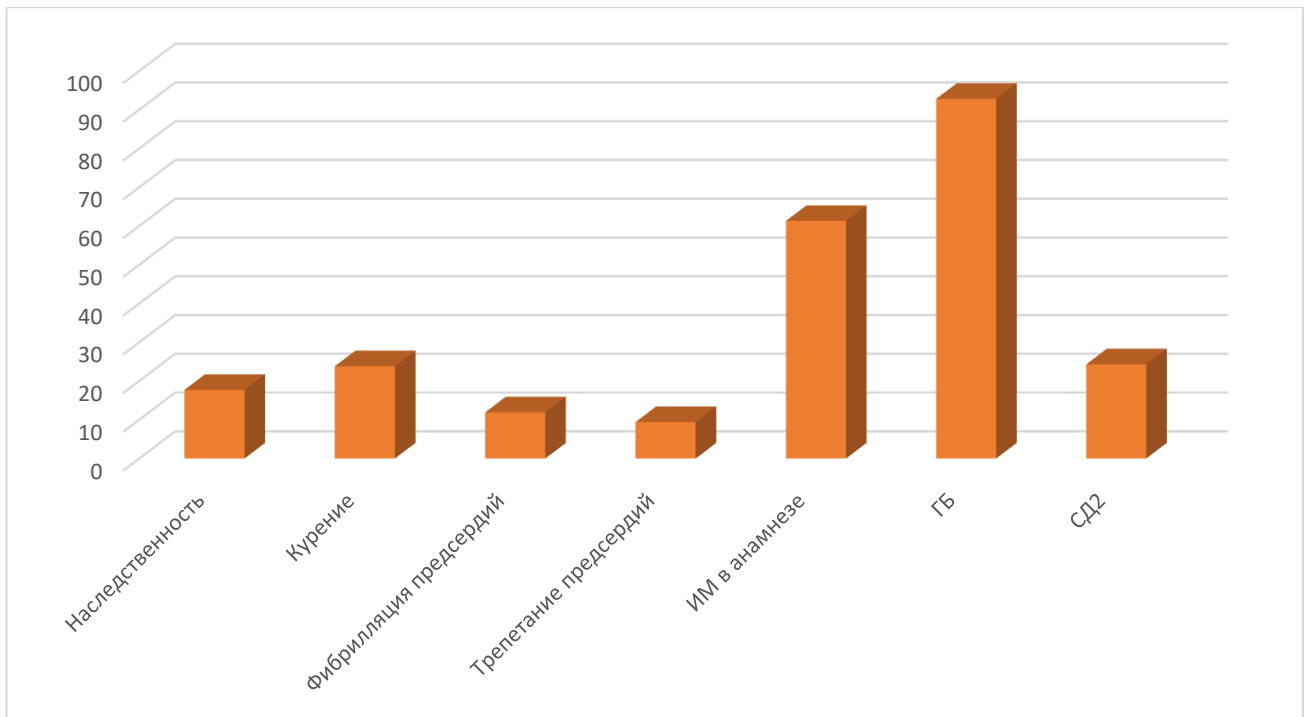


Рисунок 3.5 - Распределение факторов риска и сопутствующих заболеваний.

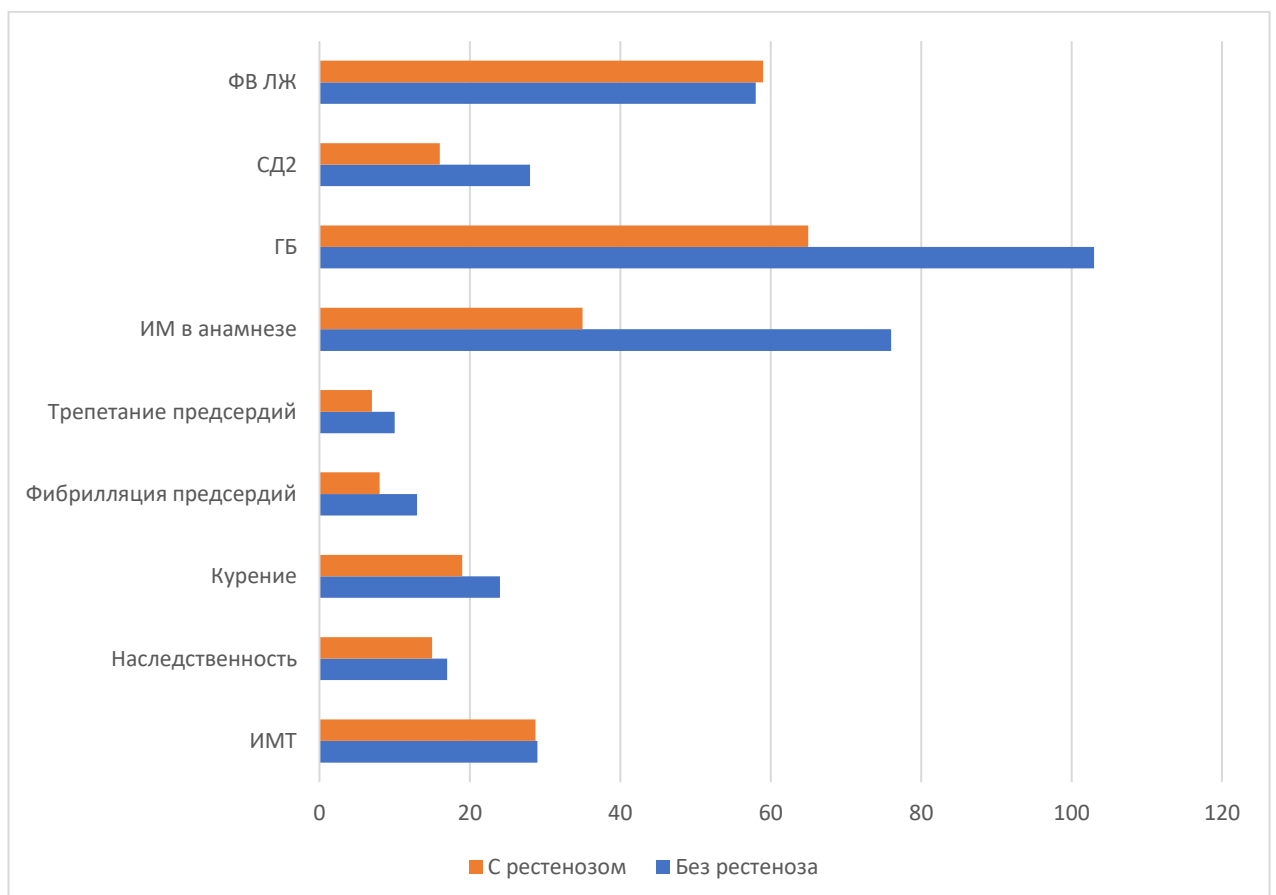


Рисунок 3.6 - Распределение факторов риска и сопутствующих заболеваний в группах.

Таким образом, 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 рестеноза 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 наследственность (17,7%)

3.2 Систематический и ретроспективный анализ факторов риска развития рестеноза коронарных артерий

Механическое воздействие при стентировании и баллонной дилатации приводит к сужению просвета артерии, именуемому рестенозом. Повреждение стенки сосуда во время вмешательства запускает комплексный патофизиологический процесс. Механическое растяжение артерии, нарушение целостности эндотелиального слоя и кровоизлияние в субинтимальное пространство активируют воспалительные реакции, стимулирующие избыточную пролиферацию клеток сосудистой стенки.

Факторы риска развития рестеноза можно разделить на следующие группы:

- ✓ Механические
- ✓ Технические
- ✓ Воспалительные
- ✓ Сывороточные

Рестенозы в стентах значительно ухудшают прогноз ИБС. Знание предикторов коронарного рестеноза позволит скорректировать и улучшить результаты лечения.

3.2.1 Систематический анализ факторов риска развития рестеноза коронарных артерий

На первом этапе мы проанализировали 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. Подробный анализ публикаций, соответствующих критериям поиска, представлен на рисунке 3.7.



Рисунок 3.7 - Схема отбора публикаций.

Целью систематического анализа было выявление потенциальных факторов риска коронарного рестеноза. В конечном отборе осталось только шесть

полнотекстовых статей (Таблица 3.7), 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
- ✓ наличие покрытия у стента

Таблица 3.7 - Систематический анализ исследований по предикторам коронарного рестеноза

Тема исследования	Кол-во пациентов	Кол-во случаев рестеноза	Инструмент для анализа	Выявленные предикторы рестеноза
Предикторы рестеноза после установки стентов с лекарственным покрытием в одной или нескольких коронарных артериях	1795	125	Многофакторный анализ	Длина поражения, длина стента, минимальный диаметр просвета после вмешательства, минимальный диаметр просвета до вмешательства, референтный размер артерии, сложные поражения и использование стента с паклитакселом
Возникновение и прогностические факторы рестеноза у больных ишемической болезнью сердца, перенесших имплантацию стента, выделяющего сиролимус	398	37	Многофакторный анализ	Демографические характеристики (возраст), сердечно-сосудистые факторы риска (гипертензия и гиперурикемия), биохимические показатели (глюкоза крови натощак, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и высокочувствительный С-реактивный белок (ВсСРБ)), функция сердца индекс (сердечный тропонин I), особенности поражения (поражение многососудистых артерий, целевое поражение левой огибающей артерии (LCX), два целевых поражения и длина целевого поражения) и процедура операции (длина стента) коррелировали с более высоким риском рестеноза. Более того, возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ХС-ЛПНП, ВсСРБ и целевое поражение при ОЦК были независимыми прогностическими факторами повышенного риска рестеноза.

Продолжение таблицы 3.7

Тема исследования	Кол-во пациентов	Кол-во случаев рестеноза	Инструмент для анализа	Выявленные предикторы рестеноза
Предикторы рестеноза после имплантации стентов диаметром 2,5 мм в мелкие коронарные артерии	134	55	Однофакторный и многофакторный анализ	Сахарный диабет, острый коронарный синдром, длина поражения, бифуркационное поражение, нижняя фракция выброса левого желудочка (LVEF), стойка стента, соотношение стент/артерия и длина стента были идентифицированы как предикторы рестеноза с помощью однофакторного анализа. Последующий многофакторный анализ выявил более низкую ФВ ЛЖ (отношение шансов (ОШ) 3,37, $p = 0,01$), бифуркационное поражение (ОШ 2,47, $p = 0,04$), более толстую стойку стента (ОШ 2,30, $p = 0,04$) и большую длину стента (ОШ 1,05), $p=0$
Взаимосвязь между уровнем циркулирующих CD45 ⁺ тромбоцитов и развитием рестеноза после имплантации стентов с лекарственным	126	42	Логистическая регрессия, ROC-анализ	Пять значимых факторов риска рестеноза были идентифицированы путем бинарного сравнения различных переменных. Уравнение логистической регрессии, включающее уровень CD45-позитивных тромбоцитов, сахарный диабет, стентирование мелких сосудов, количество одновременно имплантированных стентов у одного пациента и длину поражения, демонстрирует самый высокий уровень прогнозирования рестеноза в стенте (OR=22,8; $p < 0,001$). ROC-анализ показал высокую прогностическую ценность логит-модели (площадь

покрытием пациентам с ишемической болезнью сердца				под ROC-кривой 0,87, $p < 0,001$). Полученные данные позволяют предположить, что между развитием рестеноза и уровнем циркулирующих CD45 + существует тесная взаимосвязь.
---	--	--	--	---

Продолжение таблицы 3.7

Тема исследования	Кол-во пациентов	Кол-во случаев рестеноза	Инструмент для анализа	Выявленные предикторы рестеноза
Оценка CHA ₂ DS ₂ -Vasc и оценка CHA ₂ DS ₂ -Vasc-HS являются плохими предикторами рестеноза в стенте у пациентов со стентами с лекарственным покрытием коронарных артерий.	358	98	Многомерный логистический регрессионный анализ	По сравнению с группой без рестеноза, у большего числа пациентов в группе с развившимся рестенозом был сахарный диабет, и им были установлены стенты меньшего диаметра, но большей длины. Не было никаких существенных различий в отношении прогностической способности рестеноза как по шкале CHA ₂ DS ₂ -Vasc, так и по шкале CHA ₂ DS ₂ -Vasc-HS. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что диаметр стента, продолжительность наблюдения и уровень гликозилированного гемоглобина являются независимыми факторами риска развития рестеноза.
Использование соотношения	181	47	ROC-анализ	NLR(после) ($p < 0,001$) и NLRΔ ($p < 0,001$) были значительно выше в группе 2. Было обнаружено, что NLRΔ является значимым независимым

нейтрофилов и лимфоцитов для прогнозирования рестеноза стента при бифуркационных поражениях				предиктором рестеноза в многофакторном логистическом регрессионном анализе. Уровень $NLR\Delta > 0,58$ мг/дл имел чувствительность 81,8% и специфичность 93,5% для прогнозирования развития рестеноза, как показано на кривой ROC. Уровень $NLR(\text{после}) > 3,43$ предсказывал развитие рестеноза с чувствительностью 45,5% и специфичностью 95,8%. Сравнение анализа кривой ROC показало, что $NLR\Delta$ был самым сильным независимым предиктором рестеноза стента ($p = 0,001$).
--	--	--	--	---

3.2.2 Ретроспективный анализ факторов риска развития рестеноза коронарных артерий

На втором этапе был проведен анализ факторов риска развития коронарных рестенозов с учетом тех факторов риска, которые были определены при систематическом анализе (подглава 3.2.1).

Мы собрали все необходимые данные на основе ретроспективного анализа 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). Количество факторов риска было сокращено с 10 до 9, поскольку в трех рукописях отсутствует качественная информация для количественного анализа. Потенциальные предикторы риска были выбраны на основе рассмотренных научных статей. В 516 случаях рестеноз развился в течение 5 лет (60 месяцев) после имплантации стента. В 282 случаях не было зарегистрировано гемодинамически значимого рестеноза. В таблице 3.8 представлено сравнение двух групп (пациентов с рестенозом и без него) на основе частоты встречаемости факторов риска коронарного рестеноза. Медиана (Me), а также первый (Q1) и третий квартили (Q3) были рассчитаны для непрерывных атрибутов, в то время как заболеваемость (%) и относительная частота (%) были рассчитаны для частотных атрибутов.

Уровень P для частотных атрибутов рассчитывался на основе X² (критерий с поправкой на вероятность для непрерывных атрибутов) с использованием теста Вальда-Вольфовица. Сравнения групп показали, что следующие предикторы являются статистически значимыми ($P < 0,05$): мужской пол, история инфаркта миокарда, номинальный диаметр стента и наличие покрытия стента.

На рисунке 3.9 показаны кривые выживаемости пациентов после имплантации СЛП/ГМС. График иллюстрирует, что тип стента значительно влияет на развитие рестеноза. 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/ГМС ($P < 0,001$).

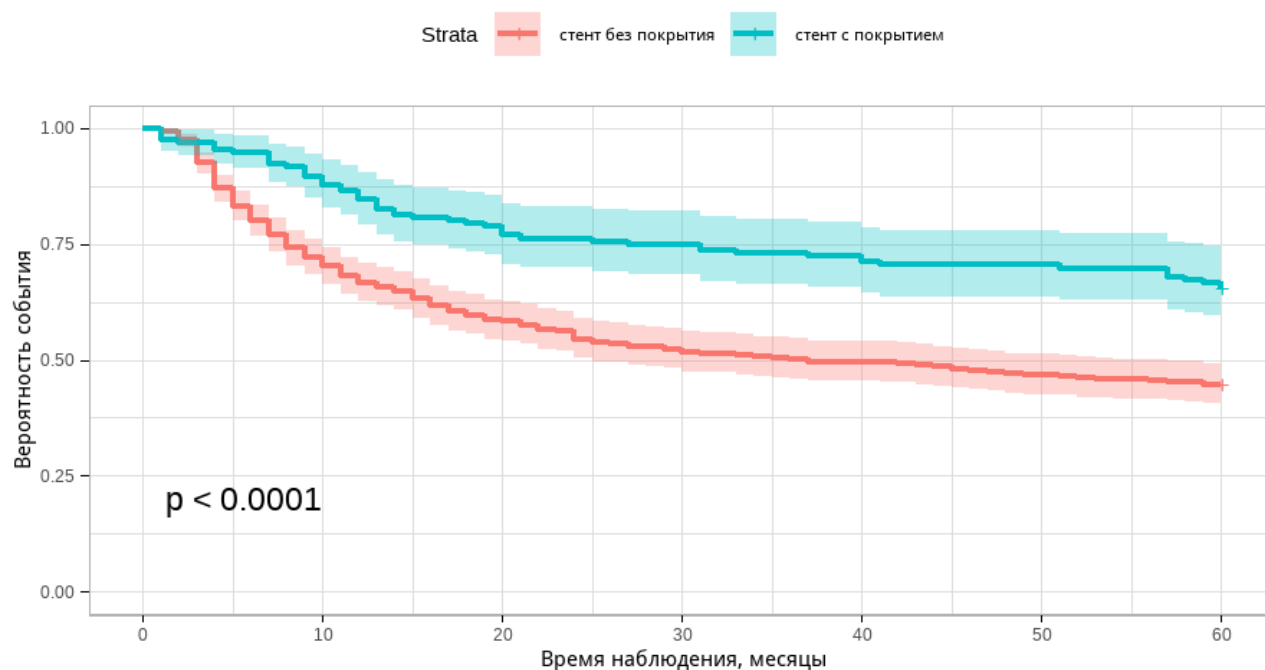


Рисунок 3.9 - Кривые Каплана-Майера по оценке функций до наступления рестеноза в зависимости от наличия покрытия у стента.

Таблица 3.8 - 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
	Me (Q ₁ , Q ₃) или частота (%)		
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

Продолжение таблицы 3.8

Предикторы риска развития рестеноза	Группа пациентов без рестеноза (n=282)	Группа пациентов с рестенозом (n=516)	p-уровень
	Me (Q ₁ , Q ₃) или частота (%)		
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**

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

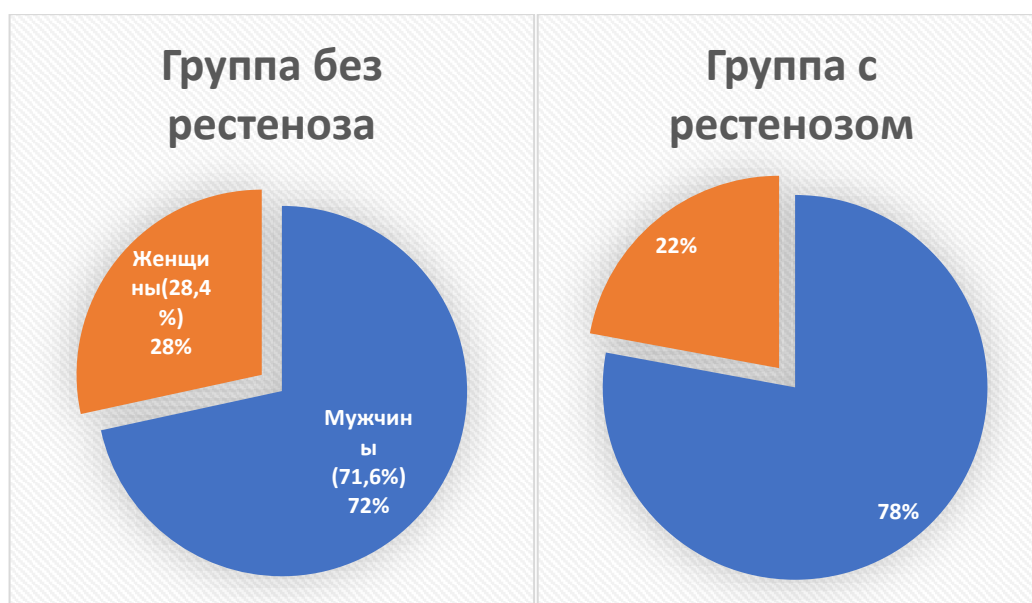


Рисунок 3.10 - Распределение пациентов по полу в группах.

Важным показателем явилось покрытие стента. В группе, в которой у пациентов не развивался рестеноз, частота применения стентов с лекарственным покрытием составило 31,25%, в то время как в группе с развившимся рестенозом, стенты с лекарственным покрытием применялись в 17,66% случаев.

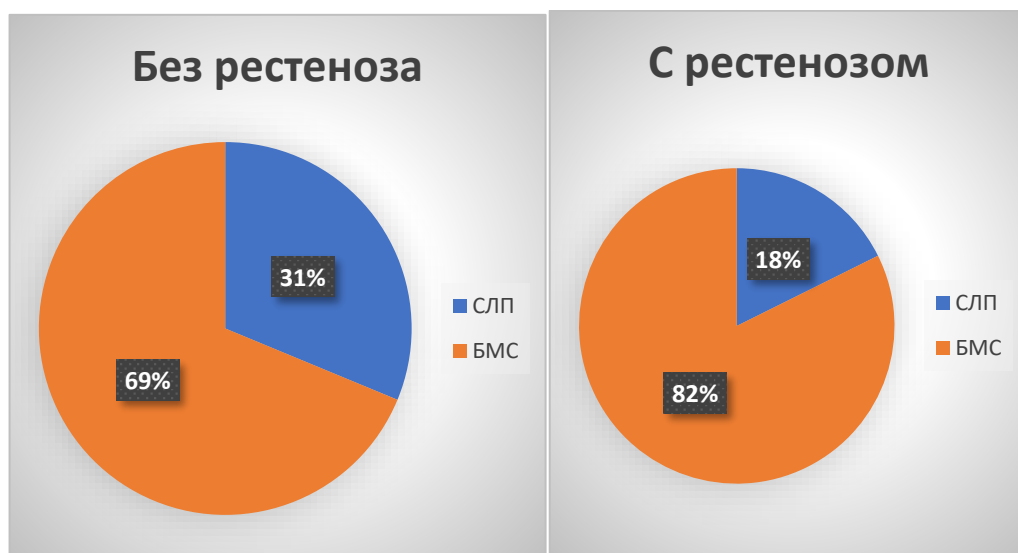


Рисунок 3.11 - Частота встречаемости стентов с лекарственным покрытием в группах.

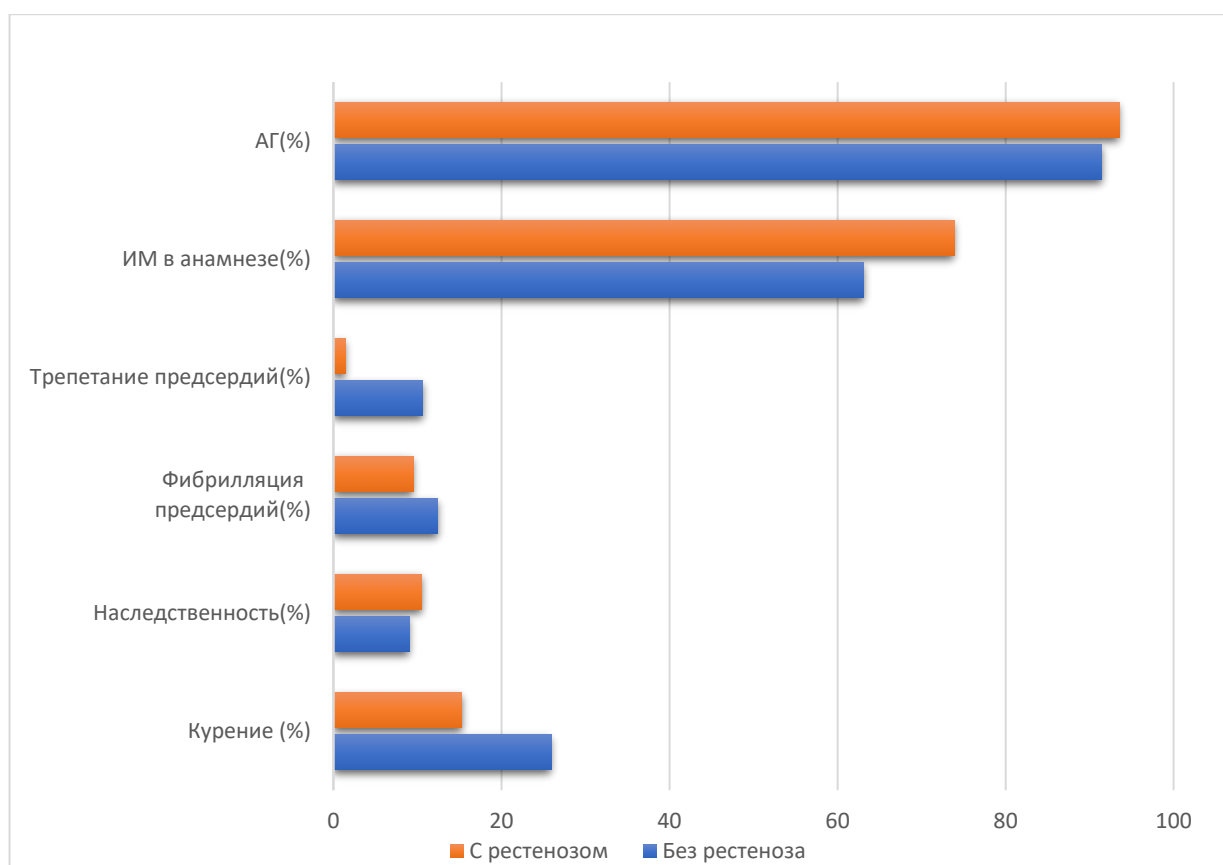


Рисунок 3.12 - Распределение факторов риска и сопутствующих заболеваний в группах.

Используя выбранные факторы риска в качестве потенциальных предикторов коронарного рестеноза, была построена модель Кокса. Модель оценивалась с использованием метода частичного правдоподобия Эфрона, поскольку он дал более низкие значения информационных критериев Акаике и Шварца по сравнению с методом Бреслоу. В таблице 3.9 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 (т. е. оценка коэффициента модели = 0). Качество модели относительно высокое: СИН (индекс С Харрелла) = 0,615; $R^2_{\text{mer}} = 0,71$; $R^2_{\text{mev}} = 0,74$. Более того, тест LR подтвердил значимость общего уравнения модели Кокса ($LR = 15,84$; $P < 0,001$)

Таблица 3.9 - Результаты оценивания модели Кокса

Признак	Коэффициент	Отношение рисков, ОР	ДИ для ОР (95%)	p-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	0,0011**
Тип стента	-0,591	0,554	0,41-0,75	0,0001***

Таким образом, в систематическом обзоре были проанализированы факторы риска коронарного рестеноза, их влияние на частоту и скорость неблагоприятных событий и соответствующие благоприятные исходы. На основании определенных предикторов был проведен следующий этап исследования – ретроспективный анализ. В ретроспективном анализе выявлены следующие факторы риска рестеноза: мужской пол почти в 2 раза повышает вероятность развития риска рестеноза (ОР=2.194, ДИ: 1,5-3,22), инфаркт миокарда повышает риск возникновения рестеноза в 1,1 раз, то есть практически на 10% (ОР =1.098, ДИ: 1,05-1,15), средний диаметр стеноза (2,75-3,5 мм) снижает риск развития рестеноза (ОР =0.713, ДИ: 0.58-0.87), в то время как малый диаметр поражения увеличивает эту вероятность (ОР 1,69, ДИ: 1.62-1.78), применение стента с лекарственным покрытием снижает риск развития рестеноза коронарных артерий почти в 2 раза в сравнении с применением стента без лекарственного покрытия (ОР =0.554, ДИ: 0.41-0.75).

3.3 Биомаркерный анализ факторов риска рестеноза коронарных артерий

За последние годы знание предикторов коронарного рестеноза было уточнено. Были выделены группы факторов риска, которые были достаточно хорошо изучены. Однако, несмотря на активные исследования механизмов рестеноза, его распространенность остается высокой. Исследования последних лет направлены на поиск новых предикторов коронарного рестеноза, в том числе сывороточных факторов риска.

На данном этапе исследования пациенты вызывались для анализа сывороточных биомаркеров крови сплошным образом. В результате сплошным методом было сформировано 2 группы: 67 пациентов с рестенозом и 114 – без рестеноза. У всех отобранных пациентов исследовались кардиоваскулярные биомаркеры.

В таблице 3.10 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 3.10 - 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

Продолжение таблицы 3.10

	Все пациенты (n=181)	Без рестеноза (n=114)	С рестенозом (n=67)	р- уровень
		Me (Q ₁ , Q ₃) или частота (%)		
Наследствен ность, 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
ГБ, 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

Примечание: ГБ- гипертоническая болезнь; 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.



Рисунок 3.13 - Распределение пациентов по полу в группах.

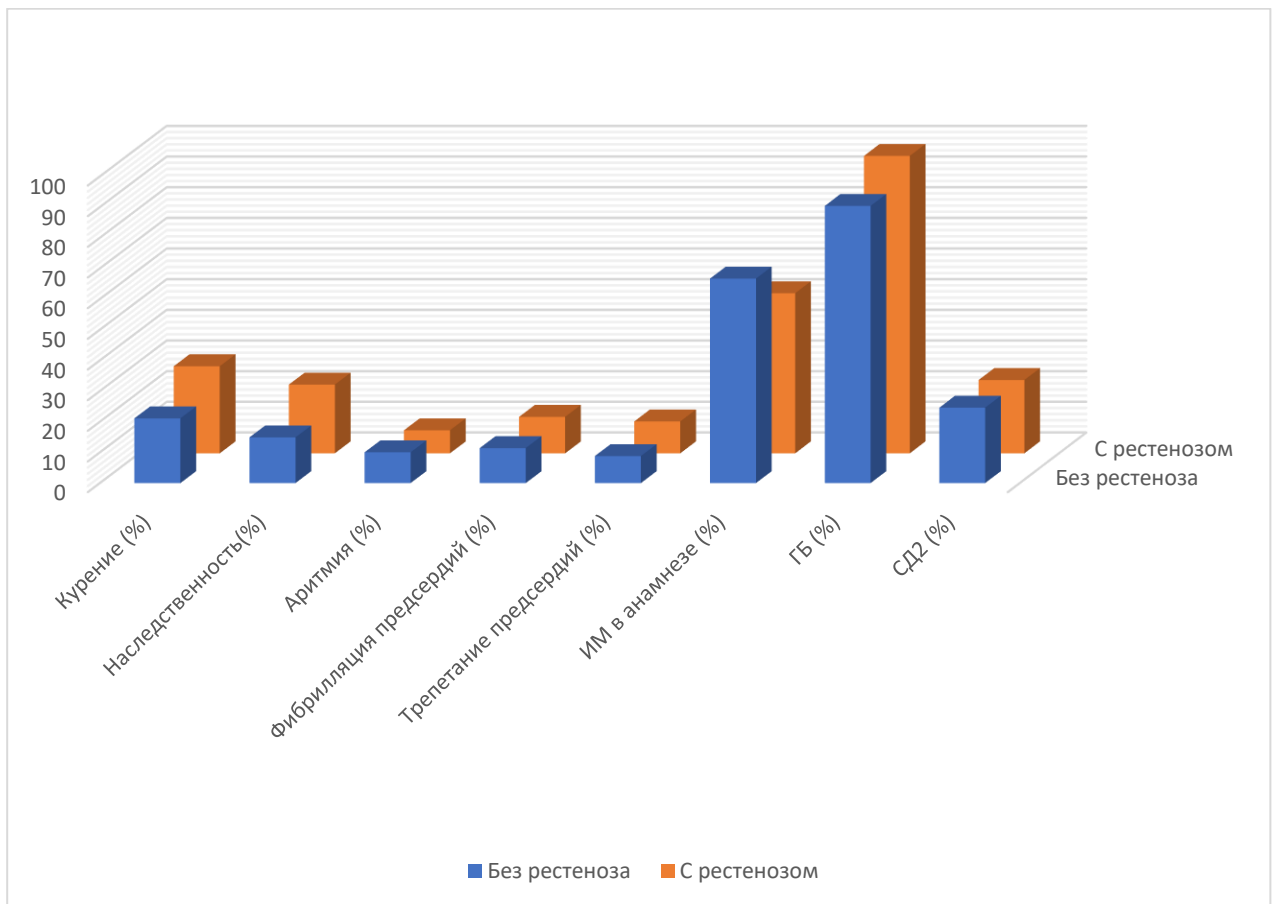


Рисунок 3.14 - Распределение факторов риска и сопутствующих заболеваний в группах.

В таблице 3.11 представлено сравнение биомаркерных показателей двух групп: 1 - группа пациентов без рестеноза, 2 – с рестенозом. При сравнении сывороточных биомаркеров рестеноза различия выявлены не были ($p>0,05$).

Таблица 3.11 - Сравнение сывороточных биомаркеров у больных с ИБС с наличием и отсутствием рестеноза коронарных артерий

Показатели	Все пациенты (n=181)	Без рестеноза (n=114)	С рестенозом (n=67)	р- уровень
		Me (Q ₁ , Q ₃) или частота (%)		
п				
Холестерин (ммоль/л)	4 (3,43;4,57)	3,97 (3,52;4,55)	4,07 (3,26;4,84)	p=0,914
Триглицериды, ммоль/л	1,66 (1,17;2,34)	1,66 (1,1;2,36)	1,66 (1,24;2,23)	p=0,951
АСТ, ед/л	23,0 (18,8; 30,3)	23,2 (19,0; 33,0)	22,0 (18,5; 29,5)	p=0,372
АЛТ, ед/л	23,8 (16,0; 34,3)	25,0 (17,0; 37,0)	22,0 (15,5; 29,0)	p=0,152
КФК, ед/л	98 (71; 161)	107 (70; 167)	94 (72; 145,5)	p=0,919
Мочевина, ммоль/л	6,1 (5,0; 8,1)	6,2 (5,2; 8,2)	5,8 (4,7; 7,7)	p=0,115
КФК-МВ, ед/л	13,1 (7,9; 21,9)	12,2 (7,9; 22,7)	14,5 (8,4; 20,9)	p=0,847
Глюкоза, ммоль/л	6,8 (5,9; 8,6)	6,8 (5,9; 8,6)	6,7 (5,9; 8,6)	p=0,994
Магний, ммоль/л	0,85 (0,77; 0,92)	0,85 (0,77; 0,91)	0,87 (0,78; 0,95)	p=0,341
ЛПНП, ммоль/л	1,83 (1,46;2,2)	1,83 (1,48;2,19)	1,81 (1,41;2,40)	p=0,675

ЛПВП, ммоль/л	0,96 (0,86;1,15)	0,98 (0,89;1,12)	1,01 (0,86;1,18)	p=0,957
Апо А1, мг/дл	120 (106;142)	126 (108;143)	117 (104,5;137,5)	p=0,186
Апо В1, мг/дл	76 (60;90)	78 (62,5;89)	72 (59;96)	p=0,575
NT-proBNP, пг/мл	8,44 (0;100,3)	9,37 (0;102,66)	0	p=0,431
Тропонин I, нг/л	0,02 (0,004;0,47)	0,02 (0,01;0,06)	0,02 (0,00;0,04)	p=0,157
Миоглобин, мкг/л	12,47 (7,84;17,79)	12,3 (7,9;17,5)	12,81 (7,58;18,14)	p=0,609
Цистатин С, мг/л	1 (0,74;1,18)	1 (0,73;1,18)	0,97 (0,76;1,18)	p=0,545
СРБ, мг/л	4,28 (1,64;9,77)	4,77 (1,7;10,2)	3,39 (1,38;6,43)	p=0,129
БСЖК, нг/мл	0,18 (0,10;0,28)	0,18 (0,11;0,31)	0,18 (0,09;0,24)	p=0,428
ST2, нг/мл	15,8 (13,9;26,7)	15,4 (13,7;25,7)	15,92 (14,41;27,39)	p=0,128

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; Апо А1 – аполипопротеин А1; Апо В1 – аполипопротеин В1; БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; КФК – креатинфосфокиназа; КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ; СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – мозговой натрийуретический гормон; ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2.

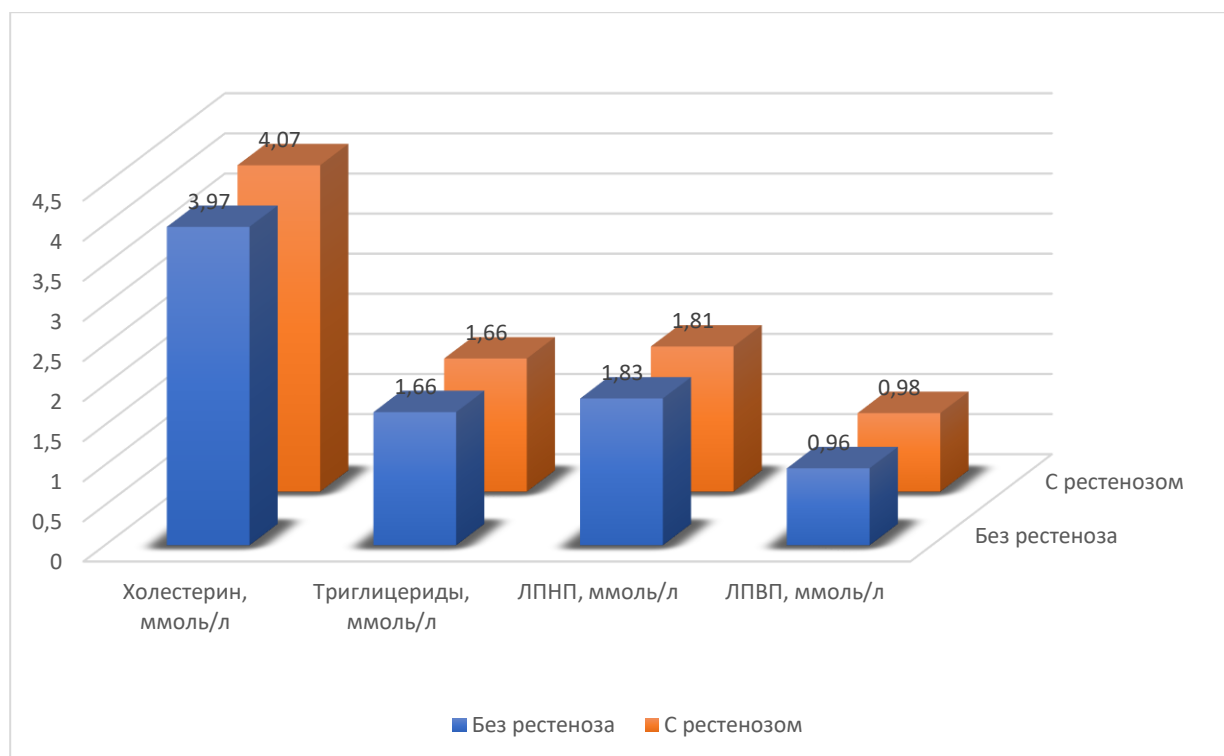


Рисунок 3.15 - Уровень показателей липидного профиля в группах.

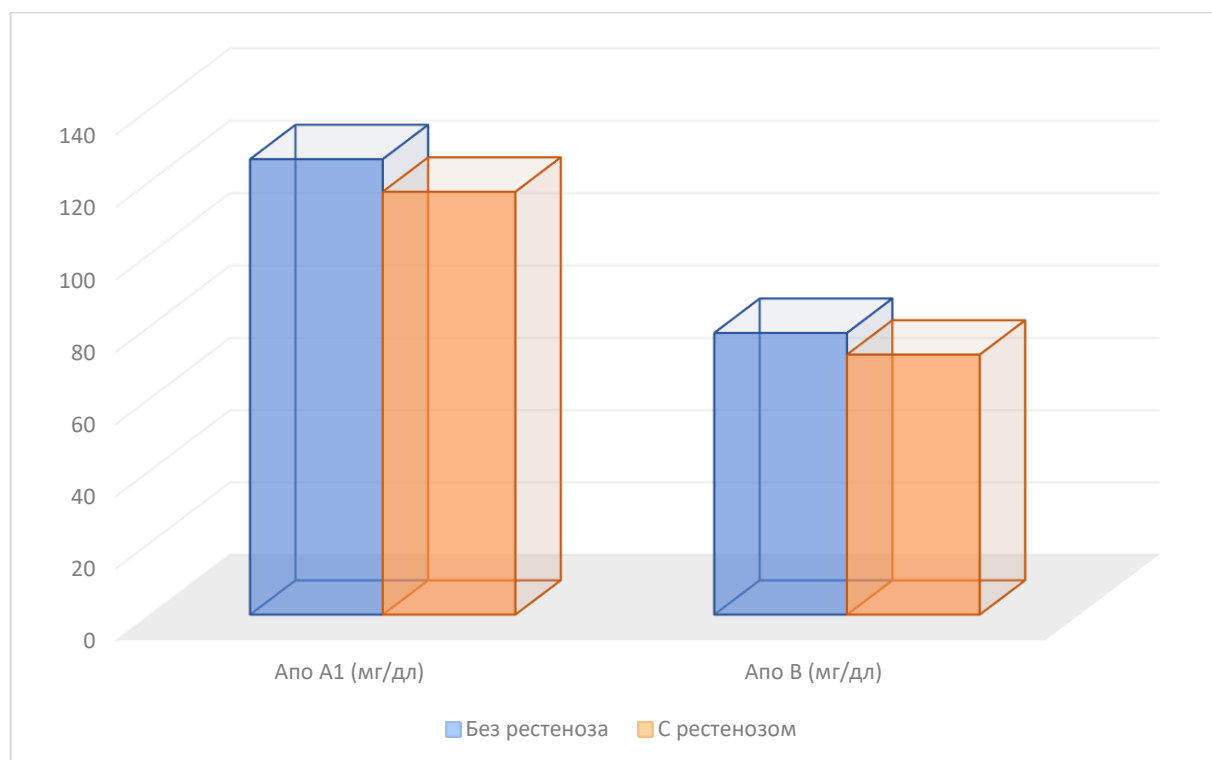


Рисунок 3.16 - Уровень аполипопротеинов в группах.

Поскольку отбор в группы осуществлялся сплошным образом и пациенты самостоятельно приходили на исследование сывороточных биомаркеров, то такое

исследования нельзя считать рандомизированным. Действительно, группы были несбалансированны по полу (больше мужчин в группе рестеноза, $p < 0,05$), и для получения достоверных результатов потребовалось проведение процедуры псевдорандомизации Propensity Score Matching (PSM). Была подтверждена гипотеза о том, что пол пациентов является конфаундером, обеспечивающим смещение в результатах сравнения: результаты логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной выступает фактор наличие или отсутствие рестеноза спустя 60 месяцев после стентирования, а в качестве фактора влияния – пол больного, приведены в таблице 3.12. Процедура PSM была произведена успешно – разница в вариационном соотношении до проведения псевдорандомизации составляла 0,65, после – 1. На рисунке 3.17 показано 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.

Таблица 3.12 - Логистическая регрессия конфаундеров при проведении PSM

Конфаундер	коэффициент	Стандартная ошибка коэффициента	z- статистика	P-уровень
Свободный член	-1,186	0,345	-3,441	<0,001***
Пол (мужской)	0,824	0,387	2,13	0,033*

Примечание: *, *** - отличие коэффициентов от нуля при уровне значимости $p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно.

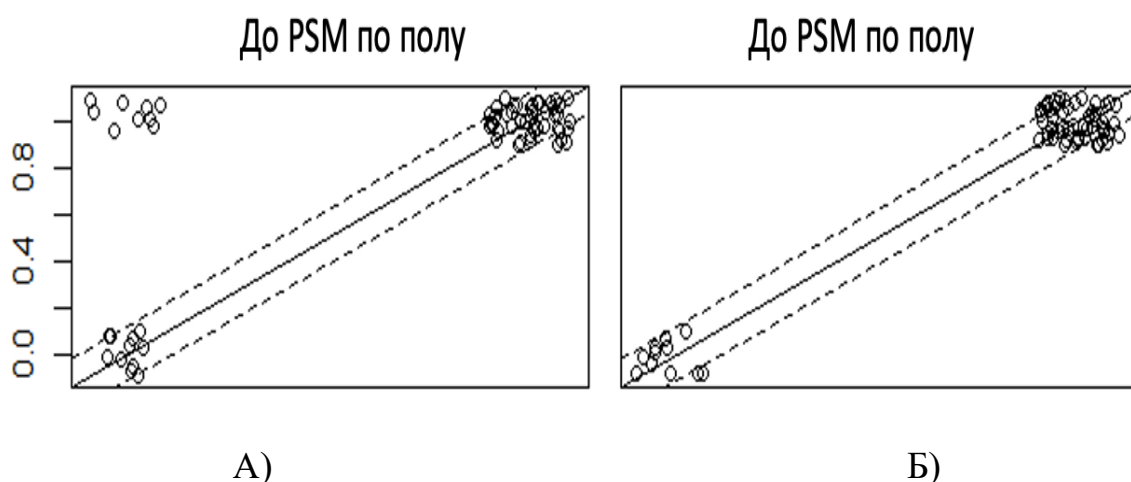


Рисунок 3.17 - Графики eQQ Plots при сравнении распределения по полу в сформированных группах по признаку наличия рестеноза до (А) и после (Б) процедуры псевдорандомизации.

В таблице 3.13 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 ($p>0,05$).

Таблица 3.13 - 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*, [#]

Продолжение таблицы 3.13

Показатели	Без рестеноза (n=66)	С рестенозом (n=66)	Р-уровень различий
	Абсолютная и относительная частота (%)		
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
ГБ	58 (87,9%)	64 (97%)	p=0,101 [#]
СД2	18 (27,3%)	16 (24,2%)	p=0,691

Примечание: ГБ- гипертоническая болезнь; ИМ- инфаркт миокарда; СД2 – сахарный диабет 2 типа; * – различия значимы при $p < 0,05$, [#] – в тесте хи-квадрат выполнялась поправка на правдоподобие.

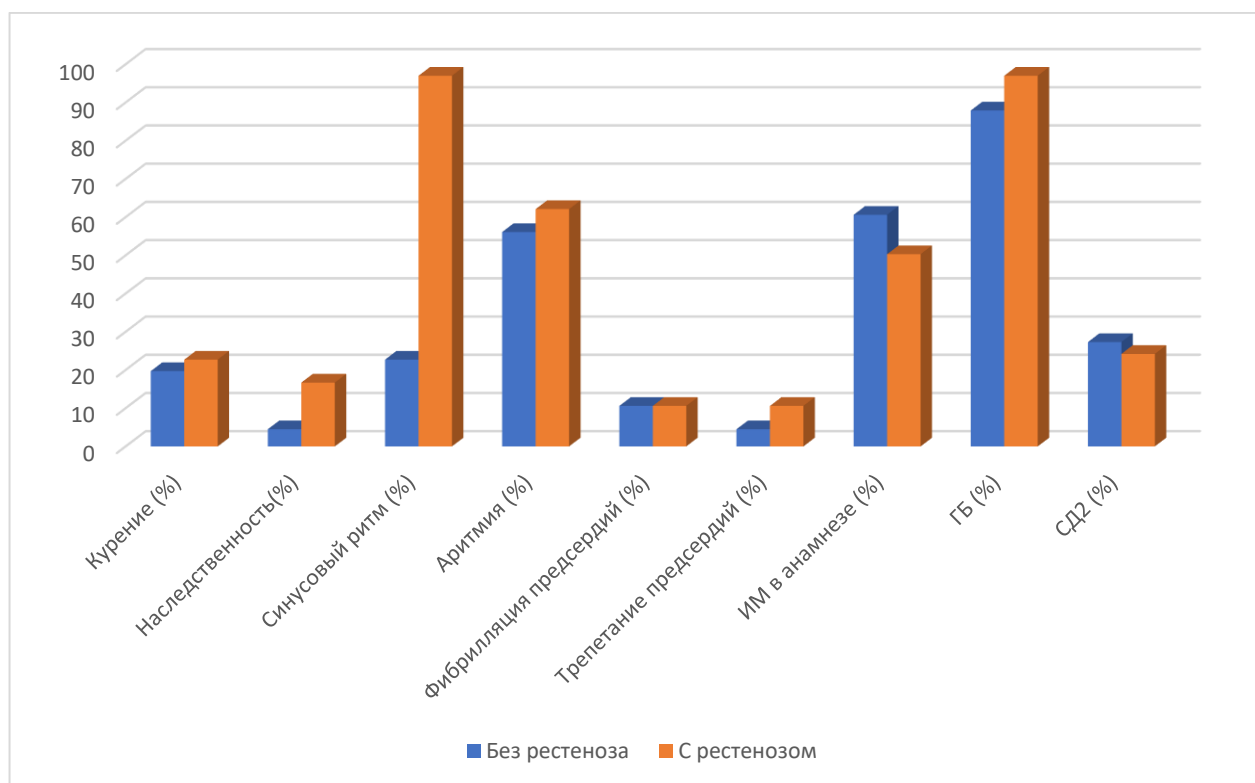


Рисунок 3.18 - Распределение факторов риска и сопутствующих заболеваний в группах после процедуры «выравнивания».

В таблице 3.14 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 без рестеноза было отмечено повышение биомаркера АЛТ ($p=0,031$) и снижение – АпоА1 ($p=0,048$), а при уровне значимости $p<0,1$ - увеличение - sST2 ($p=0,068$).

Таблица 3.14 - 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
Аро А1, мг/дл	126 (108; 143)	115 (103; 134)	p=0,048*
Аро В, мг/дл	77 (63,3; 86,3)	71,5 (59; 96)	p=0,969

Продолжение таблицы 3.14

Показатели	Отсутствие рестеноза (n=66)	Наличие рестеноза (n=66)	Р-уровень различий
	Me (Q1, Q3)		
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
ST2, нг/мл	15,2 (13,7; 24,1)	16,9 (14,9; 27,9)	p=0,068

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; Апо А1 – аполипопротеин А1; Апо В1 – аполипопротеин В1; 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; ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2; TnI – тропонин I; * – различия значимы при $p < 0,05$ и $p < 0,1$, соответственно.

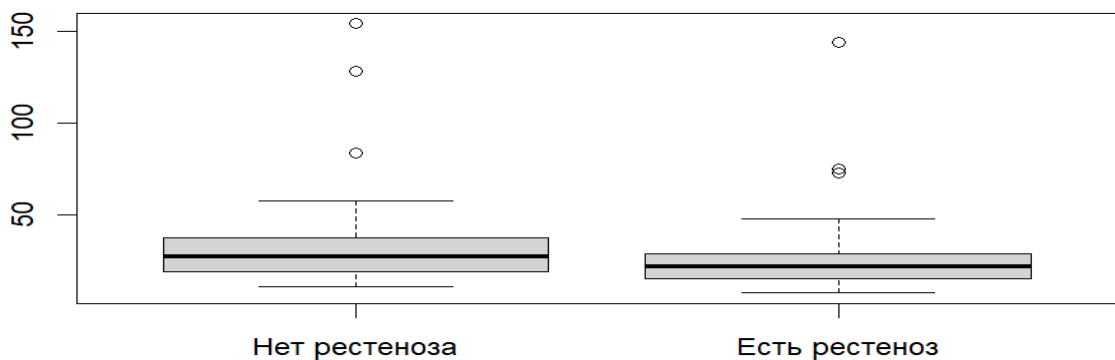


Рисунок 3.19 - Бокс-плоты для уровня значений АЛТ у пациентов с рестенозом и без рестеноза.

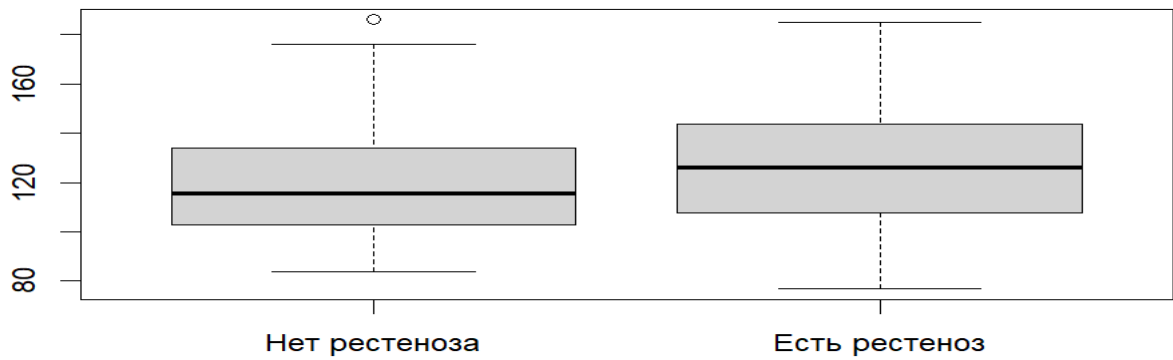


Рисунок 3.20 - Бокс-плоты для уровня значений Апо А1 у пациентов с рестенозом и без рестеноза.

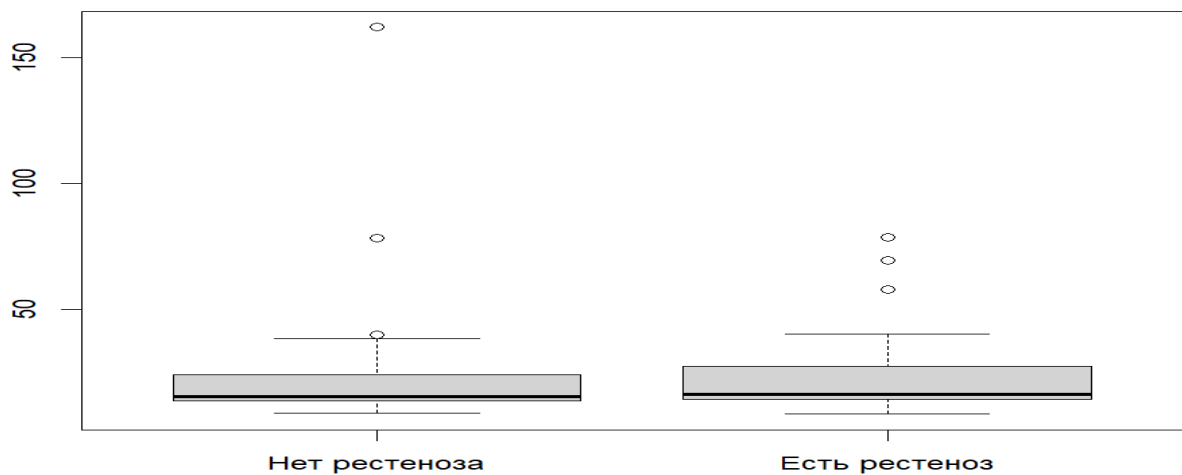


Рисунок 3.21 - Бокс-плоты для уровня значений ST2 у пациентов с рестенозом и без рестеноза.

Таким образом, 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 АпоА1 ($p=0,048$) и повышение - sST2.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ

Статистические данные демонстрируют масштабное влияние патологий сердечно-сосудистой системы на показатели смертности среди населения планеты. Согласно материалам Всемирной организации здравоохранения за 2020 год, летальность от заболеваний системы кровообращения увеличилась на два миллиона случаев относительно показателей 2000 года, достигнув отметки 9 миллионов летальных исходов ежегодно, что составляет 16% общемировой смертности. Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова приводит статистику по Российской Федерации: количество летальных исходов вследствие кардиоваскулярных патологий в 2020 году достигло 944 843 случаев, что эквивалентно 643,9 случая на 100 тысяч жителей [3]. Многолетний мониторинг показателей летальности свидетельствует об отсутствии положительной динамики снижения смертности от данной группы заболеваний.

Ишемическая болезнь сердца занимает лидирующую позицию среди патологий сердечно-сосудистой системы, приводя к развитию инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности. Современные методы реваскуляризации миокарда, включая чрескожное коронарное вмешательство, существенно повысили показатели выживаемости пациентов после перенесенного инфаркта. Несмотря на эффективность хирургического лечения и полноценную медикаментозную поддержку, вероятность повторного острого коронарного синдрома у 20% больных сохраняется на протяжении трехлетнего периода после операции [47,49,68,123,138].

В отличие от первичного ИМ, прогноз и качество жизни пациентов, перенесших повторных инфаркт миокарда, значительно хуже, что связано с развитием и прогрессированием ХСН, снижением ФВ сердца при каждом последующем ИМ. Одной из главных причин развития повторного инфаркта

миокарда является рестенозирование коронарных артерий. Рестеноз в стенте определяется как уменьшение диаметра просвета сосуда после ЧКВ более 50% [21,24,40].

Рестеноз бывает острым, подострым, поздним и очень поздним. Широко известна классификация рестенозов по Mehran, которая включает локальный, диффузный, диффузный пролиферативный и окклюзирующий типы рестеноза. Рестеноз внутри стента развивается по разным данным в 2-10% случаев после перенесенного ЧКВ. Кроме того, в ретроспективном анализе, включающем 11 666 пациентов, перенесших ЧКВ с 2003 по 2017 год, у пациентов с рестенозом внутри стента чаще отмечались признаки и симптомы нестабильной стенокардии по сравнению с пациентами с впервые возникшим стенозом (61% против 45%), а частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 17% против 10% [73].

В настоящее время известные факторы риска рестеноза внутри стента можно разделить на три группы: связанные с пациентом, связанные с сосудом и связанные с процедурой. Факторы риска, связанные с пациентом, включают возраст пациента, сопутствующие заболевания (например, СД), 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 чрескожным коронарным вмешательством, которые включают недораскрытие стента, чрезмерную дилатацию стента, перелом стента и повреждение полимера. Предикторы рестеноза, связанные с коронарными артериями, включают сложные кальцинированные, бифуркационные, протяженные поражения сосудов, а также поражение сосудов малого диаметра и многососудистое поражение.

Согласно базе данных Национального реестра сердечно-сосудистых заболеваний, около 10% чрескожных коронарных вмешательств в Соединенных Штатах направлены на лечение рестеноза стента. Сроки проявления рестеноза сместились на более длительный период, который может продлиться несколько лет

после имплантации стента. Это накопление рестеноза на протяжении многих лет в сочетании с поздним неоатеросклерозом и медленным заживлением может способствовать относительно постоянной частоте проявления рестеноза внутри стента, встречающейся в клинической практике, несмотря на недавние усовершенствования в технологии СЛП. По сравнению с реваскуляризацией поражений *de novo*, лечение рестеноза стента связано с повышенной сложностью и худшими клиническими исходами [137].

Целью нашего исследования было улучшение результатов диагностики пациентов с рестенозами внутри стента коронарных артерий путем выявления демографических, клинических и сывороточных факторов риска и выбора методов профилактики в долгосрочном исследовании.

На первом этапе было проанализировано 15000 историй болезни пациентов, перенесших ЧКВ в условиях ГБУЗ РКЦ с 2015 по 2020 гг. Согласно критериям включения было отобрано 798 историй болезни пациентов с верифицированным диагнозом стабильной стенокардии, подтвержденной на основании сведений о факторах риска, клинической картины, данных лабораторно-инструментальной диагностики и по данным коронароангиографии. У всех пациентов во время КАГ были выявлены гемодинамически значимые стенозы, которые в последующем привели к проведению эндоваскулярного вмешательства – стентирования с использованием БМС или СЛП. 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.

В нашем исследовании процент рестеноза составил 8,3% за 5 лет, то есть 1,7% в год. Данная частота развития рестеноза, по-видимому, связана с тем, что на первом этапе исследования изучались истории болезни пациентов, перенесших ЧКВ с 2015 года, когда в ГБУЗ РКЦ наряду с СЛП применялись БМС (у 84 пациентов, что составило 10,5%). Использование БМС могло увеличить частоту развития рестеноза в данной когорте пациентов. Рестеноз чаще встречался у

мужчин (78,1%), средний возраст пациентов с рестенозом составил 67 лет. В исследовании G. Giustino и соавторов (2022), 1-2% пациентов после перенесенного ЧКВ с использованием СЛП нуждались в повторной процедуре ежегодно, в связи с развитием рестеноза внутри стента [37]. Несмотря на широкое использование СЛП, рестеноз внутри стента продолжает оставаться значительной проблемой, затрагивающей 5–10% пациентов, перенесших ЧКВ. Было показано, что рестеноз является независимым фактором риска серьезных неблагоприятных сердечных событий (MACE) и плохих долгосрочных клинических результатов после ЧКВ на основе СЛП [14,21,109]. В ретроспективном исследовании I.D. Moussa и соавторов (2020) были проанализированы данные 5 100 394 пациентов, собранные в Реестре диагностической катетеризации и ЧКВ (CathPCI) Национального Реестра данных о ССЗ США в период с 2009 по 2017 год. В общей сложности 542 112 пациентов (10,6%) прошли ЧКВ по поводу клинического рестеноза [137]. У большинства пациентов, включенных в это исследование, была имплантация СЛП при первичном ЧКВ. В этом национальном репрезентативном исследовании общая распространенность ЧКВ из-за клинического рестеноза оставалась относительно неизменной в течение 8-летнего периода времени, при этом 1 из 100 ЧКВ (~1%) выполнялось для рестеноза стента. Представленные данные ниже ежегодной частоты развития рестеноза в нашем исследовании, что, по всей видимости, связано с наличием пациентов после ЧКВ с использованием БМС, как было указано выше.

В нашем исследовании преобладало поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) – 39,9%, так же часто встречалось поражение правой коронарной артерии (ПКА), 2 сегмента (24,6%). Многие исследователи отмечают поражение ПМЖВ, как наиболее распространенное при ангиографической картине перед ЧКВ. Например, в исследовании Д.А. Томиловой и соавторов (2017), включавшем 574 пациента, перенесших ЧКВ, поражение ПМЖВ составило 73,9%. В то же время, в данном исследовании было показано, что поражение ОА является независимым предиктором развития неблагоприятных последствий после ЧКВ, в то время как в нашем исследовании такой закономерности выявлено не было. В

данном же исследовании частота выполненных ЧКВ по поводу развившегося рестеноза внутри стента составила 6,8% [10].

J.J. Coughlan и соавторы (2023) представили новую клиническую шкалу (ISAR) для прогнозирования риска повторного чрескожного коронарного вмешательства при рецидивирующем рестенозе [43]. В ретроспективном исследовании были проанализированы 1986 пациентов с развившимся рестенозом после установления СЛП. Пациенты были случайным образом разделены (в соотношении 3:1) на опытную (1471 пациент, 1778 поражений) и валидационную (515 пациентов, 614 поражений) группы для разработки и валидации прогностической модели. Медианная продолжительность клинического наблюдения после рестентирования составила 7,4 года. Четыре клинических переменных были связаны с повторным чрескожным коронарным вмешательством при рецидивирующем рестенозе через 1 год:

- ✓ диффузный характер рестенозического поражения;
- ✓ временной интервал до рестеноза в стенте <6 месяцев;
- ✓ рестеноз в стенте в левой коронарной артерии;
- ✓ рестеноз в стенте в кальцинированном сосуде.

Данная шкала так же коррелирует с данными нашего исследования, в котором было обнаружено более частое поражение бассейна ЛКА, а именно ПНА.

Диаметр и длина установленного номинального стента в обеих группах составили 2,9 мм и 29 мм соответственно. Данные результаты согласуются с множественными мировыми результатами. Длина поражения и диаметр сосуда на протяжении многих лет относятся к факторам риска рестеноза, связанным с сосудистым руслом. В исследовании A. Kastrati и соавторов (2006), анализ характеристик пораженных сосудов у 1845 пациентов с развившимся рестенозом после ЧКВ, показал статистически значимые ассоциации между увеличением частоты развития рестенозов и длиной поражения более 20 миллиметров. Диаметр сосуда также был определен как независимый фактор риска; каждое уменьшение диаметра на 5% было связано с увеличением ОШ 1,30 (95% ДИ, 1,15–1,47) для ангиографического рестеноза и 1,18 (95% ДИ, 1,03–1,35) для реваскуляризации

целевого поражения [105]. Малый диаметр сосуда является независимым сильнейшим фактором риска развития рестеноза: риск увеличивается на 79% для сосуда диаметром 2,7 мм по сравнению с сосудом диаметром 3,4 мм [105].

Далее группы пациентов с развившимся рестенозом и без него были проанализированы по частоте встречаемости факторов риска, выделенных во время систематического анализа. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями во всей когорте, в том числе в группе рестеноза были гипертоническая болезнь (92,8%), ИМ (61,3%), сахарный диабет (21,3%). Влияние сахарного диабета на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, давно подтверждено во многих исследованиях. Вклад сахарного диабета в развитии рестеноза стента так же изучался и продолжает изучаться учеными. В исследовании S. Cassese и соавторов (2014) с участием более 10 тысяч пациентов с рестенозом, сахарный диабет был определен в качестве независимого предиктора развития рестеноза внутри стента [68]. Во множестве исследований, изучающих факторы риска развития рестеноза внутри стента, из всех выявленных предикторов, связанных с пациентом, сахарный диабет неизменно является клиническим предиктором высокого риска развития рестеноза внутри стента, увеличивая риск развития рестеноза на 30-50% после имплантации ГМС. Начало применения СЛП снизило общую частоту развития рестеноза стента у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с ГМС, тем не менее, даже после ЧКВ с использованием СЛП, эта цифра значительно выше, чем у пациентов после ЧКВ без СД [70]. Согласно Шведскому регистру коронарной ангиографии и ангиопластики (SCAAR), который включает информацию о 35 тысячах пациентов, перенесших стентирование, после 2 лет наблюдения рестеноз у пациентов с СД возникал в два раза чаще, даже при использовании СЛП. Механизм, лежащий в основе наблюдаемого увеличения частоты развития рестенозов у пациентов с сахарным диабетом, вероятно, является многофакторным и включает как системные (например, повышенная концентрация различных медиаторов воспаления, метаболические нарушения, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию, ускоряют неоинтимальную пролиферацию и вызывают протромботическое

состояние за счет увеличения агрегации тромбоцитов и тромбогенности), так и анатомические (например, сосуды меньшего диаметра, диабетическая ангиопатия, диффузный атеросклероз и т.д.) факторы, которые независимо друг от друга являются предикторами рестенозирования после ЧКВ. Эти утверждения так же находят отражение в работах S. Elezi и соавторов (2006), в которых было доказано, что пациенты с сосудами меньшего размера чаще страдают от сахарного диабета [143]. В нашем исследовании СД встречался у 24,6% исследуемых, значимого различия в частоте встречаемости по группам не было [32].

На следующем этапе мы выявляли факторы риска рестеноза коронарных артерий. Для этого был проведен систематический анализ факторов риска рестеноза, который включал в себя анализ 13775 статей. После исключения повторений и оценки статей согласно критериям включения и невключения, было отобрано 6 статей. Анализ данных статей позволил выделить 10 потенциальных факторов риска коронарного рестеноза:

- ✓ Курение, пол, отягощенная наследственность,
- ✓ фибрилляция предсердий,
- ✓ трепетание предсердий,
- ✓ инфаркт миокарда в анамнезе,
- ✓ гипертоническая болезнь,
- ✓ номинальный диаметр стента,
- ✓ возраст на момент первого стентирования,
- ✓ наличие покрытия у стента.

Значительный вклад артериальной гипертензии с развитие рестеноза внутри стента был отмечен в исследовании PRESTO, которое включало в себя 1312 пациентов, разделенных на две группы: с развившимся рестенозом и без него. Субанализ исследования PRESTO выявил повышенную частоту встречаемости артериальной гипертензии в группе рестеноза против группы без рестеноза (62% против 54%, $p=0,008$). В нашем исследовании значимых различий по частоте встречаемости артериальной гипертензии в двух группах не было. Возможно, это связано с очень высокой частотой встречаемости артериальной гипертензии в

обеих группах в нашем исследовании (90,4% против 97%, $p=0,2$), что связано с высоким распространением заболевания во всей популяции в РФ.

На основании определенных предикторов был проведен следующий этап исследования – ретроспективный анализ у 516 пациентов с рестенозом по сравнению с 282 пациентами без рестеноза. В ретроспективном анализе при проведении регрессионного анализа были выявлены следующие факторы риска рестеноза из списка факторов риска по результатам систематического анализа:

- 1) мужской пол почти в 2 раза повышал вероятность развития риска рестеноза (OR=2.194, ДИ: 1,5-3,22);
- 2) инфаркт миокарда повышал риск возникновения рестеноза в 1,1 раз, то есть примерно на 10% (OR=1.098, ДИ: 1,05-1,15);
- 3) средний диаметр стеноза (2,75-3,5 мм) снижало риск развития рестеноза (OR=0.713, ДИ: 0.58-0.87), в то время как малый диаметр увеличивает эту вероятность;
- 4) применение стента с лекарственным покрытием снижает риск развития рестеноза коронарных артерий в 2 раза в сравнении с применением стента без лекарственного покрытия (OR=0.554, ДИ: 0.41-0.75).

В исследовании PRESTO частота встречаемости перенесенного инфаркта миокарда составила 38% - в группе рестеноза, и 39% - в группе без рестеноза. Значимых различий в частоте встречаемости ИМ в разных группах обнаружено не было [32]. Однако, В. Liu и соавторы в декабре 2024 года опубликовали данные масштабного метаанализа, включившего 4357 просмотренных статей, из которых 17 исследований были включены анализ [117]. Частота рестеноза после ЧКВ с использованием СЛП составила приблизительно 13%, и были обнаружены значимые ассоциации со следующими семью факторами риска: сахарный диабет, длина стента, количество стентов, поражение левой передней межжелудочковой артерии, длина поражения, инфаркт миокарда в анамнезе и предшествующее ЧКВ. В представленном исследовании, как и в нашем исследовании, перенесенный ИМ, а так же все остальные факторы риска, являлись независимыми факторами риска развития рестеноза коронарных артерий [132].

Размер коронарной артерии совместно с протяженностью патологического участка оказывают автономное воздействие на вероятность возникновения повторного сужения стента после имплантации. Медицинская практика свидетельствует о существенно меньшей частоте рестенозов при большем диаметре коронарных артерий и коротких поражениях в сравнении с узкими сосудами и протяженными стенозами [34,69]. Зависимость между анатомическими параметрами пораженного участка и риском развития рестеноза сохраняет статистическую значимость вне зависимости от наличия метаболических нарушений углеводного обмена.

В исследовании S. Cassese и соавторов (2014) к ангиографическим факторам риска были отнесены длина пораженного участка стента (ДИ 1,27 [1,21; 1,33] при каждом увеличении на 10 мм) и небольшие размеры сосудов (ДИ 1,59 [1,52; 1,68] при каждом уменьшении на 0,5 мм) [68]. В упомянутом ранее исследовании PRESTO анализ характеристик поражения показал статистически значимую связь между повышением частоты развития рестеноза и длиной поражения более 20 мм [32].

Согласно масштабному анализу M.S. Kim, L.S. Dean (2011), протяженность установленного стента выступает независимым прогностическим фактором развития рестеноза [78]. Статистические данные демонстрируют двукратное возрастание частоты рестеноза при длине стента, превышающей 35 мм, в сравнении со стентами короче 20 мм. Финальный минимальный просвет стента после имплантации существенно влияет на вероятность возникновения рестеноза в дальнейшем. Уменьшение конечного минимального диаметра просвета коррелирует с повышенной частотой рестенозов. Полученные результаты нашего исследования согласуются с представленными данными, указывая на малый диаметр сосуда как значимый предиктор развития рестеноза.

Наши результаты так же согласуются с результатами метаанализа Y.J. Zhang и соавторов (2014), в котором диаметр стента менее 3 мм был определен предиктором коронарного рестеноза [111]. В этом исследовании 350 пациентов с ИБС после ЧКВ были разделены на группу, в которой был выявлен рестеноз стента

(138 человек) и контрольную (212 человек) группу, в которой рестеноз стента не развивался по данным контрольной КАГ, проведенной через 2 года после ЧКВ. Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил, что семейный анамнез ИБС, наличие сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, курения и употребления алкоголя, отмена аспирина, использование нерационально малых доз статинов, наличие кальцинированных поражений, ≥ 3 имплантированных стентов, длина стента ≥ 30 мм, диаметр стента < 3 мм и тандемное стентирование являются факторами риска рестеноза внутри стента в течение 2 лет после чрескожного коронарного вмешательства. Однако предшествующий инфаркт миокарда и мужской пол реже определялись как факторы риска.

Тип стента, используемый при ЧКВ, является значимым фактором, влияющим на риск развития рестеноза коронарных артерий. Частота возникновения рестеноза после имплантации ГМС составляет 20-35%. Использование СЛП снижает частоту возникновения рестеноза стента до 5-10% [78,125]. В ретроспективном исследовании с участием 10004 пациентов после имплантации ГМС развитие рестеноза стентов наблюдалось в 30% случаев; после имплантации СЛП второго поколения эта доля снижалась до 12%. Использование СЛП первого и второго поколения по сравнению с ГМС являлись независимыми предикторами более низких показателей развития рестеноза после ЧКВ [68]. В масштабном метаанализе, проведенном Madhavan и соавторами, метаанализ более 25 000 пациентов в 19 рандомизированных контролируемых исследованиях выявил значительное снижение годовой частоты реваскуляризации целевого поражения с 14,7% при использовании ГМС до 4,9% и 2,5% при использовании СЛП первого и второго поколения. Данные многочисленных исследований, изучающих влияние покрытия стента совпадают с полученными в нашем исследовании результатами о влиянии наличия лекарственного покрытия на частоту развития рестеноза стента.

На следующем этапе мы выявляли различия в сывороточных биомаркерах между группами с рестенозом и без рестеноза. Из каждой группы пациенты последовательно приглашались для анализа сыворотки крови: из группы рестеноза

- 67 человек, из контрольной группы – 114 человек. Были проанализированы стандартные биохимические показатели сывороточные показатели (АЛТ, АСТ, БСЖК, ЛПВП, ЛПНП, КФК, КФК-МВ, СРБ) и параметры по результатам ИФА NT-proBNP, ST2, Апо А1 и Апо В1.

При сравнении групп между собой было показано отсутствие различий между группами по всем параметрам, кроме пола ($p=0,047$). Поэтому для балансирования групп по данному показателю был использован PSM анализ. По результатам PSM наследственная предрасположенность значимо чаще встречалась в группе с рестенозом ($p=0,24$), а синусовый ритм – среди пациентов без рестеноза ($p=0,020$).

Отягощенная наследственность, а именно развитие ранних сердечно-сосудистых заболеваний у ближайших родственников, у мужчин до 55 лет и у женщин до 65 лет была признана фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний в Фремингемском исследовании, позднее была показана значимость молекулярных / генетических механизмов атеросклероза, что концептуально соответствует нашим результатам [134].

Более редкое развитие рестеноза у пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий в сравнении с пациентами с синусовым ритмом может быть связано с обязательной антикоагулянтной терапией у данной группы, а также более быстрым развитием сердечной недостаточности. В исследовании Z. Wang и соавторов (2024) сравнивались две группы пациентов после рестеноза бедренных стентов, одна из которых получала терапию аспирином и ривароксабаном, а другая – двойную дезагрегантную терапию (ДДАТ). В течение 12 месяцев наблюдения было выявлено 15 случаев рецидива рестеноза, при этом в группе, получающей антикоагулянты, частота рецидивов была значимо ниже, чем в группе ДДАТ ($P < 0,05$) [118].

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 А1 ($p=0,048$), и повышение sST2 (при уровне $p<0,1$).

Статистически значимых различий в уровне АСТ, Апо В1, БСЖК, ЛПВП, ЛПНП, КФК, КФК-МВ, СРБ, NT-proBNP не было.

Наши результаты соответствуют, например, результатам исследования X. Wang и соавторов (2022), где было исследовано 604 пациента с рестенозом коронарных артерий. 205 пациентов, которые перенесли КАГ в течение 12 месяцев после ЧКВ были отнесены к группе с ранним рестенозом (ранний рестеноз развивался с частотой 8,8%, что совпадает с результатами нашего исследования), остальные 399 пациентов были отнесены к группе с поздним рестенозом с частотой развития рестеноза в 21,8% случаев [26]. Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, АпоА1 был независимым фактором риска раннего развития рестеноза стента. Частота раннего развития рестеноза показала отрицательную корреляцию с АпоА1. При анализе подгрупп позднего развития рестеноза была показана отрицательная корреляция с АпоА1 независимо от интенсивного снижения уровня липидов; при многофакторном логистическом регрессионном анализе АпоА1 также был независимым фактором риска позднего рестеноза стента. У пациентов с интенсивным снижением уровня липидов комбинированное применение АпоА1, время стентирования и сахарный диабет предсказывали частоту позднего развития рестеноза стента. Кроме того, кардиопротективный эффект АпоА1 был доказан при повышении его концентрации в сыворотке крови [23,145].

Напротив, в исследовании P. Wang и соавторов (2020), включавшем 209 пациентов после перенесенного ЧКВ, не было показано достоверной разницы между уровнем Апо А1 в группах с рестенозом и без. В данном исследовании изучались сывороточные предикторы рестеноза стента, и значимое увеличение в группе рестеноза было выявлено только по одному показателю – ЛПНП. В нашем исследовании, напротив, уровень ЛПНП значимо не различался [132].

Также в некоторых исследованиях было показана взаимосвязь между атеросклерозом и печеночной дисфункцией, о чем может свидетельствовать повышение АЛТ. В 2024 году группой ученых под руководством M. Jamalnia и соавторов был проведен метаанализ 19 исследований, включавших 147 411

взрослых людей среднего возраста для изучения влияния наличия и степени выраженности MASLD (стеатогепатит, связанный с метаболической дисфункцией, - термин, заменивших неалкогольную болезнь печени) в развитии атеросклероза. Было установлено, что наличие даже легкой степени метаболически ассоциированного стеатогепатита приводит к развитию атеросклероза. Кроме того, было показано, что при наличии умеренной и тяжелой степени стеатогепатоза, частота развития атеросклероза прогрессивно увеличивается. При этом, повышение уровня АЛТ и АСТ является показателем тяжести процесса стеатогепатоза [130]. Представленные данные концептуально совпадают с данными, полученными в нашем исследовании. Повышение АЛТ, отражающее наличие стеатогепатоза любой степени, может быть признаком прогрессирования атеросклероза и возможным предиктором развития рестеноза стента.

Таким образом, в нашем исследовании были исследованы клиничко-демографические особенности 516 пациентов с рестенозом. Развитие рестеноза чаще встречалось у пожилых мужчин с преимущественным поражением ПНА, 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, номинальный диаметр стента, возраст на момент первого стентирования, наличие покрытия у стента. В проведенном нами ретроспективном анализе 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 А1 ($p=0,048$), что позволяет расценить уровень АпоА1 в качестве независимого предиктор 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 АпоА1 у пациентов после перенесенного ЧКВ может явиться прогностическим критерием рестеноза и позволит профилактировать и минимизировать неблагоприятные последствия и исходы ЧКВ.

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 развившимся рестенозом коронарных артерий преобладали пациенты мужского пола. Поражение передней межжелудочковой артерии чаще приводило к развитию рестеноза. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями в группе с развившимся 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 A1 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

NT-proBNP – мозговой натрийуретический гормон
 sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2
 TnI – тропонин I
 АКШ – аортокоронарное шунтирование
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 Апо А1 – аполипопротеин А1
 Апо В1 – аполипопротеин В1
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 БА - балонная ангиопластика
 БЛП - баллон с лекарственным покрытием
 БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты
 ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
 ГБ – гипертоническая болезнь
 ГМК – гладкомышечные клетки
 ГМС – голометаллический стент
 ДАД- диастолическое артериальное давление
 ДИ – доверительный интервал
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ- инфаркт миокарда
 ИМТ – индекс массы тела
 ИФА- иммуноферментный анализ
 КА - коронарная атерэктомия
 КАГ – коронароангиография
 КФК – креатинфосфокиназа
 КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ
 ЛПВП – липопротеины высокой плотности
 ЛПНП – липопротеины низкой плотности
 МРК – моментальный резерв кровотока
 ОКТ – оптическая когерентная томография
 ОР- отношение рисков
 РА - ротационная атерэктомия
 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
 ФРК – фракционный резерв кровотока
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
 ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алшибая, М. М. История коронарного шунтирования от А. Карреля до Р. Фавалоро / М. М. Алшибая, Л. А. Бокерия, С. П. Глянцев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т. 18, № S6. – С. 62.
2. Атеросклероз. Современные представления и принципы лечения. Рекомендации ВНОК // Актуальные проблемы медицины. – 2009. – № 12 (67). – С. 84-96.
3. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (Дата обращения: 20.05.2025).
4. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации / Ю. А. Карпов, В. В. Кухарчук, А. А. Лякишев [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. – № 3. – С. 3-33.
5. Измерение фракционного резерва кровотока для выбора тактики лечения пациентов с многососудистым и многоуровневым поражением коронарного русла / В. М. Миронов, Е. В. Меркулов, А. С. Терещенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 2. – С. 17-22.
6. Карпов, Ю. А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2012. – 271 с.
7. Мазаев, В. П. Клиническое состояние и факторы сердечно-сосудистого риска как отражение неоатеросклероза в стентированных коронарных артериях при позднем развитии рестенозов / В. П. Мазаев, А. А. Комков, С. В. Рязанова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 64-69.

8. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 / Рабочая группа ЕОК // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 5. – С. 103-158.
9. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, А. В. Панов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 6110.
10. Томилова, Д. И. Клинические исходы пациентов со стабильной стенокардией после планового чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стента с лекарственным покрытием / Д. И. Томилова, Ю. А. Карпов, В. В. Лопухова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 8. – С. 7-12.
11. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis / G. W. Stone, R. Gao, T. Kimura [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387, № 10025. – P. 1277-1289.
12. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, № 37. – P. 2541-619.
13. 2-year clinical and angiographic outcomes from a randomized trial of polymer-free dual drug-eluting stents versus polymer-based cypher and endeavor [corrected] drug-eluting stents / R. A. Byrne, A. Kastrati, K. Tiroch [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2536-2543.
14. 4-year clinical outcomes and predictors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug-eluting stents: a report from the RESOLUTE All-Comers trial (A randomized comparison of a zotarolimus-eluting stent with an everolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention) / M. Taniwaki, G. G. Stefanini, S. Silber [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – P. 1617-1625.
15. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial

/ M. Gilard, P. Barragan, A. A. Noryani [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65, № 20. – P. 777-786.

16. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial / P. W. Serruys, B. Chevalier, D. Dudek [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 385, № 9962. – P. 43-54.

17. A comparison of clinical presentations, angiographic patterns and outcomes of in-stent restenosis between bare metal stents and drug eluting stents / S. Rathore, Y. Kinoshita, M. Terashima [et al.] // EuroIntervention. – 2010. – Vol. 5, № 7. – P. 841-846.

18. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris / S. Thomas, R. Gokhale, W. E. Boden, P. J. Devereaux // Can. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 29. – P. 472-482.

19. A prospective natural - history study of coronary atherosclerosis / G. Stone, A. Maehara, A. Lansky [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, № 3. – P. 226-235.

20. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease / R. L. Frye, P. August, M. M. Brooks [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360, № 24. – P. 2503-2515.

21. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome / R. Mehran, G. Dangas, A. S. Abizaid [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1872-1878.

22. Antiinflammatory properties of HDL / P. J. Barter, S. Nicholls, K. A. Rye [et al.] // Circ. Res. – 2004. – Vol. 95. – P 764-772.

23. APOA1: a protein with multiple therapeutic functions / B. J. Cochran, K. L. Ong, B. Manandhar, K. A. Rye // Curr. Atheroscler. Rep. – 2021. – Vol. 23, № 3. – P. 11.

24. Apolipoprotein A-I reduces in-stent restenosis and platelet activation and alters neointimal cellular phenotype / L. Z. Vanags, J. T. M. Tan, K. K. Galougahi [et al.] // JACC Basic Transl. Sci. – 2018. – Vol. 3. – P. 200-209.

25. Arterial healing following primary PCI using the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS) versus the durable polymer everolimus-eluting metallic stent (XIENCE) in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomised TROFI II study / L. Raber, Y. Onuma, S. Brugaletta [et al.] // *EuroIntervention*. – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 482-489.
26. Association of serum apoA-I with in-stent restenosis in coronary heart disease / X. Wang, M. Zhang, J. Cheng, H. Zhou // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 355.
27. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization / R. F. Davies, A. D. Goldberg, S. Forman [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 2037-2043.
28. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts / V. Fuster, P. R. Moreno, Z. A. Fayad [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 937-954.
29. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials / G. G. Stefanini, R. A. Byrne, P. W. Serruys [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 10. – P. 1214-1222.
30. Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB China Trial / R. Gao, Y. Yang, Y. Han [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, № 21. – P. 2298-309.
31. Carrel, A. On the experimental surgery of the thoracic aorta and heart / A. Carrel // *Ann. Surg.* – 1910. – Vol. 52, № 1. – P. 83-95.
32. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial / M. Singh, B. J. Gersh, R. L. McClelland [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2727-2731.

33. Clinical presentation and outcomes of coronary in-stent restenosis across 3-stent generations / M. A. Magalhaes, S. Minha, F. Chen [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2014. – Vol. 7. – P. 768-776.
34. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: An evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study / P. A. Lemos, A. Hoye, D. Goedhart [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1366-1370.
35. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York / E. L. Hannan, Z. Samadashvili, K. Cozzens [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 1870-1879.
36. Comparison of stenting versus bypass surgery according to the completeness of revascularization in severe coronary artery disease: Patient level pooled analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST Trials / J. M. Ahn, D. W. Park, C. W. Lee [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2017. – Vol. 10. – P. 1415-1424.
37. Coronary in-stent restenosis: JACC state-of-the-art review / G. Giustino, A. Colombo, A. Camaj [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2022. – Vol. 80, № 4. – P. 348-372.
38. Coronary in-stent restenosis: predictors and treatment / H. Ullrich, M. Olschewski, T. Münzel, T. Gori // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2021. – Vol. 118, № 38. – P. 637-644.
39. Crea, F. Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment / F. Crea, P. Libby // *Circulation.* – 2017. – Vol. 136. – P. 1155-1166.
40. Current treatment of in-stent restenosis / F. Alfonso, R. Byrne, F. Rivero, A. Kastrati // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 24. – P. 2659-2673.
41. Davies, M. J. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995 / M. J. Davies // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 2013-2020.
42. Depicardialization: a simple, effective surgical treatment for angina pectoris / D. E. Harken, H. Black, J. F. Dickson, H. E. Wilson // *Circulation.* – 1955. – Vol. 12. – P. 955-962.

43. Derivation and validation of the ISAR score to predict the risk of repeat percutaneous coronary intervention for recurrent drug-eluting stent restenosis / J. J. Coughlan, A. Aytekin, S. Lahu [et al.] // *EuroIntervention*. – 2023. – Vol. 18, № 16. – P. e1328-e1338.
44. Desch, S. Restenosis of drug-eluting stents: a new classification system based on disease mechanism to guide treatment and state-of-the-art review / S. Desch // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2019. – Vol. 12, № 8. – P. e007023.
45. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. Practical advice / Yu. A. Karpov, V. V. Kukharchuk, A. Lyakishev [et al.] // *Cardiological Bulletin*. – 2015. – Vol. 13, № 3. – P. 3-33.
46. Difference of tissue characteristics between early and late restenosis after second-generation drug-eluting stents implantation—an optical coherence tomography study / H. Jinnouchi, S. Kuramitsu, T. Shinozaki [et al.] // *Circ. J.* – 2017. – Vol. 81. – P. 450-457.
47. Differential relative efficacy between drug-eluting stents in patients with bare metal and drug-eluting stent restenosis; evidence in support of drug resistance: insights from the ISAR-DESIRE and ISAR-DESIRE 2 trials / R. A. Byrne, S. Cassese, T. Windisch [et al.] // *EuroIntervention*. – 2013. – Vol. 9. – P. 797-802.
48. Dotter, C. T. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery / C. T. Dotter // *Invest. Radiol.* – 1969. – Vol. 4. – P. 329-332.
49. Drug-eluting stents and bare metal stents in patients with NSTEMI-ACS: 2-year outcome from the randomised BASKET-PROVE trial / S. H. Pedersen, M. Pfisterer, C. Kaiser [et al.] // *EuroIntervention*. – 2014. – Vol. 10. – P. 58-64.
50. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease / E. L. Hannan, C. Wu, G. Walford [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 331-341.
51. Effect of anti-ApoA-I antibody-coating of stents on neointima formation in a rabbit balloon-injury model / A. C. Strang, M. L. Knetsch, L. H. Koole [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – P. e0122836.

52. Evaluation of vascular healing of polymer-free sirolimus-eluting stents in native coronary artery stenosis. A serial follow-up at three and six months with optical coherence tomography imaging / P. Suwannasom, Y. Onuma, E. Benit [et al.] // *EuroIntervention*. – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. e574-e583.
53. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction TROFI II trial / M. Sabate, S. Windecker, A. Iniguez [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 229-240.
54. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: A meta-analysis of randomized controlled trials / S. Cassese, R. A. Byrne, G. Ndrepepa [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 537-544.
55. Five-year clinical outcomes of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a permanent polymer paclitaxel-eluting stent: final results of the intracoronary stenting and angiographic restenosis-test equivalence between two drug-eluting stents (ISAR-TEST) trial / L. King, R. A. Byrne, J. Mehilli [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2013. – Vol. 81, № 1. – P. E23-28.
56. Foam cells in atherosclerosis / X. H. Yu, Y. C. Fu, D. W. Zhang [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2013. – Vol. 424. – P. 245-252.
57. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease / N. Pijls, W. Fearon, P. Tonino [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, № 3. – P. 177-184.
58. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease / B. DeBruyne, W. F. Fearon, N. H. Pijls [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 1208-1217.
59. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease / B. DeBruyne, N. H. Pijls, B. Kalesan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 991-1001.

60. Garrett, H. E. Aortocoronary bypass with saphenous vein gra. Seven-year follow-up / H. E. Garrett, E. W. Dennis, M. E. DeBakey // JAMA. – 1973. – Vol. 223. – P. 792-794.
61. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1685-1695.
62. Hansson, G. K. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword / G. K. Hansson, P. Libby // Nat. Rev. Immunol. – 2006. – Vol. 6, № 7. – P. 508-519.
63. High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice / C. Tso, G. Martinic, W. H. Fan [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 1144-1149.
64. High-density lipoproteins suppress chemokine expression and proliferation in human vascular smooth muscle cells / E. P. Van der Vorst, L. Z. Vanags, L. L. Dunn [et al.] // FASEB J. – 2013. – Vol. 27. – P. 1413-1425.
65. Impact of lesion complexity on the capacity of a trial to detect differences in stent performance: results from the ISAR-STEREO trial / J. Hausleiter, A. Kastrati, J. Mehilli [et al.] // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 146, № 5. – P. 882-886.
66. Impact of risk factors on intervened and non-intervened coronary lesions / X. Sheng, G. Yang, Q. Zhang [et al.] // Am. J. Cardiovasc. Dis. – 2024. – Vol. 14, № 4. – P. 255-266.
67. Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation / J. Aoki, G. Nakazawa, K. Tanabe [et al.] // Catheter. Cardiovasc. Interv. – 2007. – Vol. 69. – P. 380-386.
68. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography / S. Cassese, R. A. Byrne, T. Tada [et al.] // Heart. – 2014. – Vol. 100. – P. 153-159.
69. Incidence and predictors of restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in high-risk patients / A. Berenguer, V. Mainar, P. Bordes [et al.] // Am. Heart J. – 2005. – Vol. 150. – P. 536-542.

70. Incomplete stent apposition causes high shear flow disturbances and delay in neointimal coverage as a function of strut to wall detachment distance: implications for the management of incomplete stent apposition / N. Foin, J. L. Gutierrez-Chico, S. Nakatani [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 180-189.
71. Inflammatory mechanisms of adverse reactions to drug-eluting stents / R. A. Montone, V. Sabato, G. A. Sgueglia, G. Niccoli // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 392-398.
72. In-stent restenosis classification: a mechanism-based approach to the treatment of restenosis / E. Shlofmitz, B. C. Case, Y. Chen [et al.] // *Cardiovasc. Revasc. Med.* – 2021. – Vol. 33. – P. 62-67.
73. In-stent restenosis of drug-eluting stents compared with a matched group of patients with de novo coronary artery stenosis / K. D. Buchanan, R. Torguson, T. Rogers [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 121. – P. 1512–1518.
74. Integrative bioinformatics analysis identifies APOB as a critical biomarker in coronary in-stent restenosis / X. Bai, W. Zhang, T. Yu // *Biomark. Med.* – 2023. – Vol. 17, № 23. – P. 983-998.
75. Internal mammarycoronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings / R. H. Goetz, M. Rohman, J. D. Haller [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1961. – Vol. 41. – P. 378-86.
76. Invasive therapy versus conservative therapy for patients with stable coronary artery disease: an updated meta-analysis / A. Vij, K. Kassab, H. Chawla [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2021. – Vol. 44. – P. 675-682.
77. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting / S. Schulz-Schupke, R. A. Byrne, J. M. Ten Berg [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 20. – P. 1252-1263.
78. Kim, M. S. In-stent restenosis / M. S. Kim, L. S. Dean // *Cardiovasc. Ther.* – 2011. – Vol. 29, № 3. – P. 190-198.
79. Kuntz, R. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms / R. Kuntz, D. Baim // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88, № 3. – P. 1310-1323.

80. Left main coronary artery disease: Secular trends in patient characteristics, treatments, and outcomes / P. H. Lee, J. M. Ahn, M. Chang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 1233-1246.
81. Lerch, P. G. Reconstituted high density lipoprotein (rHDL) modulates platelet activity in vitro and ex vivo / P. G. Lerch, M. O. Spycher, J. E. Doran // *Thromb. Haemost.* – 1998. – Vol. 80. – P. 316-320.
82. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 2045-2051.
83. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Nature.* – 2002. – Vol. 420. – P. 868-874.
84. Libby, P. Mechanisms of acute coronary syndromes / P. Libby // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 883-884.
85. Lilienthal, H. Cervical sympathectomy in angina pectoris / Lilienthal H. // *Arch. Surg.* – 1925. – Vol. 10, № 1. – P. 531-543.
86. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? / R. Virmani, G. Guagliumi, A. Farb [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 701-705.
87. Meade, R. H. An introduction to the history of general surgery / R. H. Meade. – Saunders, 1968. – 403 p.
88. Mechanisms and patterns of intravascular ultrasound in-stent restenosis among bare metal stents and first- and second-generation drug-eluting stents / K. Goto, Z. Zhao, M. Matsumura [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 116. – P. 1351-1357.
89. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis / J. Aoki, K. Tanabe, A. Hoye [et al.] // *Cardiovasc. Interv. Ther.* – 2020. – Vol. 36, № 1. – P. 23-29.
90. Mechanisms of taxol resistance related to microtubules / G. Orr, P. Verdier-Pinard, H. McDaid, S. Horwitz // *Oncogene.* – 2003. – Vol. 22. – P. 7280-7295.
91. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia / H. Gada, A. J. Kirtane, D. J. Kereiakes [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115. – P. 1194-1199.

92. Midterm clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents for percutaneous coronary interventions: A meta-analysis of randomized trials / S. Cassese, R. A. Byrne, P. Juni [et al.] // *EuroIntervention*. – 2018. – Vol. 13. – P 1565-1573.
93. Multiple actions of high-density lipoprotein / M. Florentin, E. N. Liberopoulos, A. S. Wierzbicki, D. P. Mikhailidis // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 370-378.
94. Neoatherosclerosis: mirage of an ancient illness or genuine disease condition? / K. Yahagi, F. Otsuka, R. Virmani [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 2136-2138.
95. Optical coherence tomo-graphic analysis of drug-eluting in-stent restenosis at different times: a STROBE compliant study / C. Feng, P. Zhang, B. Han [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97. – P. e12117.
96. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease / W. E. Boden, R. A. O'Rourke, K. K. Teo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 1503-1516.
97. Paclitaxel resistance: molecular mechanisms and pharmacologic manipulation / R. Yusuf, Z. Duan, D. Lamendola [et al.] // *Curr. Cancer Drug Targets*. – 2003. – Vol. 3. – P. 1-19.
98. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization / A. V. Finn, M. Joner, G. Nakazawa [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 18. – P. 2435-2441.
99. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans / A. Farb, G. Sangiorgi, A. J. Carter [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 44–52.
100. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): A double-blind, randomised controlled trial / R. Al-Lamee, D. Thompson, H. M. Dehbi [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – P. 31-40.
101. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials / T. Kuno, H. Ueyama, S. V. Rao [et al.] // *Am. Heart J.* – 2020. – Vol. 227. – P. 9-10.

102. Plaque rupture in humans and mice / S. M. Schwartz, Z. S. Galis, M. E. Rosenfeld, E. Falk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 705-713.
103. Plasma activated coating immobilizes apolipoprotein A-I to stainless steel surfaces in its bioactive form and enhances biocompatibility / L. Z. Vanags, J. T. M. Tan, M. Santos [et al.] // *Nanomedicine.* – 2017. – Vol. 13. – P. 2141-2150.
104. Pleva, L. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review / L. Pleva, P. Kukla, O. Hlinomaz // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 173-184.
105. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents / A. Kastrati, A. Dibra, J. Mehilli [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 2293–2300.
106. Predictors of stent restenosis in han and uygur patients with coronary heart disease after PCI in the Xinjiang region / J. Wang, Y. Yang, L. Zhang [et al.] // *Cardiol. Res. Pract.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 7845108.
107. Prelesional events in atherogenesis. Accumulation of extracellular cholesterol-rich liposomes in the arterial intima and cardiac valves of the hyperlipidemic rabbit / N. Simionescu, E. Vasile, F. Lupu [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1986. – Vol. 123. – P. 109-125.
108. Prognostic impact of preprocedural C reactive protein levels on 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation / D. Park, C. W. Lee, S. Yun [et al.] // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P. 1087-1092.
109. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting / S. Cassese, R. A. Byrne, S. Schulz [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 94-99.
110. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes / N. P. Johnson, G. G. Toth, D. Lai [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1641-1654.
111. Prognostic value of site SYNTAX score and rationale for combining anatomic and clinical factors in decision-making: Insights from the SYNTAX trial / Y. J. Zhang, J. Iqbal, C. M. Campos [et al.] // *J. Am. Coll.* – 2014. – Vol. 64, № 5. – P. 423-432.

112. Randomised trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis: 2-year follow-up results / R. A. Byrne, S. Kufner, K. Tiroch [et al.] // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 1489-1494.
113. Randomized comparison of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with diabetes mellitus: the LIPSIA Yukon trial / S. Desch, D. Schloma, S. Mobius-Winkler [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2011. – Vol. 4, № 4. – P. 452-459.
114. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss / J. Mehilli, A. Kastrati, R. Wessely [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 273-279.
115. Reduction of in-stent restenosis by cholesteryl ester transfer protein inhibition / B. J. Wu, Y. Li, K. L. Ong [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2017. – Vol. 37. – P. 2333-2341.
116. Revascularization of heart by graft of systemic artery into coronary sinus / C. S. Beck, E. Stanton, W. Batiuchok [et al.] // *JAMA*. – 1948. – Vol. 137, № 5. – P. 436-442.
117. Risk factors and incidence for in-stent restenosis with drug-eluting stent: a systematic review and meta-analysis / B. Liu, M. Li, J. Liu [et al.] // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2024. – Vol. 25, № 12. – P. 458.
118. Rivaroxaban and Aspirin in drug-coated balloon angioplasty for femoropopliteal in-stent restenosis: a retrospective cohort study / Z. Wang, L. Sheng, H. Gu [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2024. – Vol. 108. – P. 338-345.
119. Ross, R. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis / R. Ross, J. A. Glomset // *Science*. – 1973. – Vol. 180. – P. 1332–1339.
120. Ross, R. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherosclerosis: a problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components / R. Ross // *Arteriosclerosis*. – 1981. – Vol. 1, № 5. – P. 293-311.
121. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts) / R. Ross, J. A. Glomset // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – Vol. 295. – P. 369-377.

122. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314. – P. 488-500.
123. Safety and efficacy of different paclitaxel-eluting balloons in a porcine model / A. Pérez de Prado, C. Pérez-Martínez, C. Cuellas Ramón [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. – 2014. – Vol. 67. – P. 456-462.
124. Scanning electron microscopic analysis of different drug-eluting stents after failed implantation: from nearly undamaged to major damaged polymers / M. Wiemer, T. Butz, W. Schmidt [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2010. – Vol. 75. – P. 905-911.
125. Scott, N. A. Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: Pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury / N. A. Scott // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2006. – Vol. 58. – P. 358-376.
126. Serial optical frequency domain imaging in STEMI patients: the follow-up report of TROFI study / H. M. Garcia-Garcia, T. Muramatsu, S. Nakatani [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2014. – Vol. 15, № 9. – P. 987-995.
127. Serum adipocyte fatty acid binding proteins and adiponectin in patients with coronary artery disease: the significance of A-FABP/adiponectin ratio / J. Jin, D. Q. Peng, S. G. Yuan [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2010. – Vol. 411, № 21-22. – P. 1761-1765.
128. Stefanini, G. G. State of the art: coronary artery stent - past, present and future / G. G. Stefanini, R. A. Byrne, S. Windecker // *EuroIntervention*. – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. 706-716.
129. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis / T. Palmerini, G. Biondi-Zoccai, D. Della Riva [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, № 9824. – P. 1393-402.
130. Systematic review with meta-analysis: Steatosis severity and subclinical atherosclerosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease / M. Jamalnia, F. Zare, K. Noorizadeh, K. Bagheri Lankarani // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2024. – Vol. 59, № 4. – P. 445-458.

131. The apolipoprotein A-I mimetic peptide, D-4F, restrains neointimal formation through heme oxy-genase-1 up-regulation / D. Liu, M. Wu, Q. Du [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2017. – Vol. 21. – P. 3810-3820.
132. The characteristics and risk factors of in-stent restenosis in patients with percutaneous coronary intervention: what can we do / P. Wang, H. Qiao, R. Wang [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 510.
133. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation / G. Niccoli, R. A. Montone, G. Ferrante, F. Crea // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 1783-1793.
134. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective / S. S. Mahmood, D. Levy, R. S. Vasan [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 383, № 9921. – P. 999-1008.
135. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents / G. Nakazawa, F. Otsuka, M. Nakano [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 1314-1322.
136. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2 / M. Furuhashi, G. Tuncman, C. Z. Görgün [et al.] // Nature. – 2007. – Vol. 447, № 7147. – P. 959-965.
137. Trends and outcomes of restenosis after coronary stent implantation in the United States / I. D. Moussa, D. Mohananey, J. Saucedo [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – Vol. 76, № 13. – P. 1521-1531.
138. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment / D. Buccheri, D. Piraino, G. Andolina, B. Cortese // J. Thorac. Dis. – 2016. – Vol. 8. – P. E1150-1162.
139. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI / J. E. Davies, S. Sen, H. M. Dehbi [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 376, № 19. – P. 1824-1834.
140. Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis / S. A. Chamuleau, M. Meuwissen, K. T. Koch [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 89, № 4. – P. 377-380.

141. van der Zwet, P. M. A new approach for the quantification of complex lesion morphology: the gradient field transform; basic principles and validation results / P. M. van der Zwet, J. H. Reiber // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24, № 1. – P. 216-224.
142. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing / M. Joner, A. V. Finn, G. Nakazawa [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 1500-1510.
143. Vessel size and outcome after coronary drug-eluting stent placement: results from a large cohort of patients treated with sirolimus- or paclitaxel-eluting stents / S. Elezi, A. Dibra, J. Mehilli [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1304-1309.
144. Vineberg, A. Four years clinical experience with internal mammary artery implantation in the treatment of human coronary artery insucieny including additional experimental studies / A. Vineberg, D. D. Munro, H. Cohen // *J. Thorac. Surg.* – 1955. – Vol. 29, № 1. – P. 1-32.
145. Wang, J. Association of serum apoA-I with in-stent restenosis in coronary heart disease / J. Wang, Y. Yang, L. Zhang // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 355.