

**НАО «Медицинский университет Астана»**

УДК: 616.1–065.52–089–037

МПК: G01N33/49

**Землянская Наталья Сергеевна**

**ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗА КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**7М10102 – «Медицина»**

Диссертация на соискание академической  
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель:

к.м.н., доцент Дербисалина Г.А. \_\_\_\_\_

Научный консультант:

д.м.н. Арипов М.А. \_\_\_\_\_

Официальный оппонент:

к.м.н. Молдабеков Т.К. \_\_\_\_\_

## СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ .....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ .....	6
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ .....	8
ВВЕДЕНИЕ.....	10
1. РЕСТЕНОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Краткий экскурс в историю развития интервенционных методов лечения ишемической болезни сердца.....	15
1.2 Современные аспекты патогенеза рестеноза коронарных артерий после ангиопластики со стентированием .....	19
1.3 Классификация in-stent рестенозов .....	22
1.4 Клинические и ангиографические факторы риска развития рестеноза коронарных артерий.....	24
1.5 Вопросы профилактики in-stent рестеноза на современном этапе .....	32
1.6 Лечение in-stent рестенозов.....	35
1.7 Выводы по обзору литературы .....	36
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Общая характеристика.....	37
2.2 Методы исследования.....	41
2.3 Статистический анализ данных .....	42
3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
3.1 Характеристики предикторов повторного сужения стентированной коронарной артерии .....	45
3.2 Прогнозирование риска развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с ИБС.....	59
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	67
ВЫВОДЫ .....	73
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	74
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	75
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	82

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта: принята на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г. (последние изменения: октябрь 2013 г. на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия).
2. ГОСТ 7.1-84 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.
3. ГОСТ 7.32-2001 (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
4. ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.
5. СУ-МУА-04. Стандарт университета. Термины и определения.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

*Доверительный интервал* – интервал, в пределах которого с заданной вероятностью лежат выборочные оценки статистических характеристик генеральной совокупности.

*Кальциноз* – формирование отложений солей кальция в любых мягких тканях или органах, в которых соли в нерастворенном состоянии содержаться не должны.

*Мальаппозиция стента* – выступание страты в просвет сосуда больше, чем на толщину балки вместе с полимером.

*Неоатеросклероз* – процесс, характеризующийся накоплением нагруженных липидами пенистых макрофагов в неоинтима с образованием некротического ядра и/или кальцификации.

*Неоинтима* – фиброзная оболочка, образующаяся на внутренней поверхности сосудистого протеза в результате перерождения прорастающего в него эндотелия.

*Отношение правдоподобия для отрицательного результата* – отношение между вероятностью отрицательного результата теста при наличии заболевания и вероятностью отрицательного результата теста при отсутствии заболевания.

*Отношение правдоподобия для положительного результата* – отношение между вероятностью положительного результата теста при наличии заболевания и вероятностью положительного результата теста при отсутствии заболевания.

*Отношение шансов* – статистический показатель количественного выражения связи того, насколько отсутствие или наличие определенного исхода связано с присутствием или отсутствием определенного фактора в конкретной статистической группе.

*Площадь под ROC-кривой* – площадь, ограниченная характеристической кривой и осью доли ложно положительных классификаций.

*Прогностическая ценность отрицательного результата* – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

*Прогностическая ценность положительного результата* – вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста.

*Рестеноз* – повторное сужение стентированного сегмента коронарной артерии  $\geq 50\%$ , выявленное при последующей контрольной коронароангиографии.

*Специфичность* – доля правильно идентифицированных отрицательных результатов (истинно отрицательные случаи).

*Стент* – специальная, изготовленная в форме цилиндрического каркаса упругая металлическая конструкция, которая помещается в просвет сосуда для восстановления его просвета и проходимости.

*Феномен No-Reflow* – отсутствие адекватного кровотока на уровне тканей после успешной реканализации инфаркт-зависимой артерии.

*Чувствительность* – доля правильно идентифицированных положительных результатов (истинно положительные случаи).

*ROC-кривая* – характеристическая кривая, демонстрирующая зависимость количества истинно положительных от количества ложно отрицательных множеств.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АГ – артериальная гипертензия  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГМК – гладкомышечные клетки  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИЛ – интерлейкин  
ИМТ – индекс массы тела  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МНО – международное нормализованное отношение  
НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение  
ОАК – общий анализ крови  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОКТ – оптическая когерентная томография  
ПТИ – протромбиновый индекс  
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
СРБ – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТЛС – тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение  
УЗДГ – ультразвуковая доплерография  
ФК – функциональный класс  
ФНО – фактор некроза опухоли  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография  
ACC (American College of Cardiology) – Американская коллегия кардиологов  
AHA (American Heart Association) – Американская ассоциация сердца  
AUC (Area under curve) – площадь под кривой  
BMS (bare-metal stents) – голометаллические стенты  
BP (biodegradable polymer) – биоразлагаемый полимер  
CCS (Canadian Cardiovascular Society) – Канадское сердечно-сосудистое общество  
CI (confidence interval) – доверительный интервал  
Cut-off value – порог отсечения  
DCB (drug-coated balloons) – баллоны с лекарственным покрытием  
DES (drug eluting stents) – стент с лекарственным покрытием  
DP (durable polymer) – прочный полимер

EES (everolimus eluting stent) – стент, покрытый эверолимусом  
ESC (European Society of Cardiology) – Европейское общество кардиологов  
FAR (fibrinogen-to-albumin ratio) – соотношение фибриногена к альбумину  
FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США  
 $H_0$  – нулевая гипотеза  
 $H_1$  – альтернативная гипотеза  
HbA<sub>1c</sub> – гликозилированный гемоглобин  
ISR (in-stent restenosis) – рестеноз внутри стента  
LLL (Late Luminal Loss) – поздняя потеря просвета  
MACE (Major adverse cardiac events) – серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события  
MCH (Mean Cell Hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроцитах  
MCHC (Mean Cell Hemoglobin Concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах  
MCV (Mean Cell Volume) – средний объем эритроцитов  
MHR (Monocyte Count to High-Density Lipoprotein Cholesterol ratio) – отношение количества моноцитов к холестерину липопротеидов высокой плотности  
miRNAs – МикроРНК  
MPV (Mean Platelet Volume) – средний объем тромбоцитов  
mTOR (mechanistic target of rapamycin) – механистическая мишень рапамицина  
NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация сердца  
OR (odds ratio) – отношение шансов  
p – уровень значимости  
PDW (Platelet Distribution Width) – ширина распределения тромбоцитов по объему  
P-LCR (Platelet Large Cell Ratio) – коэффициент больших тромбоцитов  
RDW-CV (Red cell Distribution Width, coefficient of variation) – коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов по объему  
RDW-SD (Red cell Distribution Width, standard deviation) – стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов по объему  
ROC (Receiver Operator Characteristic) – характеристическая кривая  
Se (sensitivity) – чувствительность  
Sp (specificity) – специфичность  
WMD (weighted mean difference) – взвешенная разница средних

## СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1	Рентгеноморфологическая классификация стенозов .....	23
Таблица 2	Частота развития рестеноза и МАСЕ в отдаленном периоде после стентирования коронарных артерий.....	30
Таблица 3	Основные характеристики групп.....	39
Таблица 4	Структура сопутствующей патологии .....	40
Таблица 5	Функциональные классы стабильной стенокардии.....	45
Таблица 6	Функциональные классы хронической сердечной недостаточности .....	46
Таблица 7	Степень артериальной гипертензии .....	47
Таблица 8	Анамнестические данные .....	47
Таблица 9	Антропометрические характеристики .....	49
Таблица 10	Степень ожирения .....	49
Таблица 11	Сводная таблица данных развернутого анализа крови, биохимических показателей и коагулограммы.....	50
Таблица 12	Соотношение показателей крови .....	52
Таблица 13	Группы крови .....	53
Таблица 14	Фракция выброса левого желудочка .....	54
Таблица 15	Число сосудов с гемодинамически значимыми поражениями (>50%).....	55
Таблица 16	Распределение по типу коронарного кровотока .....	58
Таблица 17	Данные лекарственного анамнеза .....	58
Таблица 18	Корреляционный анализ взаимосвязи предикторов и рестеноза коронарных артерий .....	59
Таблица 19	Результаты пошаговой процедуры логистической регрессии у мужчин .....	60
Таблица 20	Результаты пошаговой процедуры логистической регрессии у женщин .....	63
Рисунок 1	Причины возникновения рестеноза коронарных артерий .....	24
Рисунок 2	Распределение пациентов в зависимости от возраста.....	38
Рисунок 3	Распределение пациентов по половой принадлежности.....	38
Рисунок 4	Клинический диагноз при поступлении .....	39
Рисунок 5	Структура сопутствующей патологии .....	40
Рисунок 6	Функциональные классы стабильной стенокардии.....	45
Рисунок 7	Функциональные классы хронической сердечной недостаточности .....	46
Рисунок 8	Длительность коронарного анамнеза, месяцы .....	48
Рисунок 9	Наличие перенесенного инфаркта миокарда.....	48
Рисунок 10	Объем талии, см.....	49
Рисунок 11	Мужчины с объемом талии >102 см и женщины >88 см.....	50
Рисунок 12	Соотношение моноцитов к липопротеидам высокой плотности .....	53
Рисунок 13	Фракция выброса левого желудочка, % .....	54



Рисунок 14	Число сосудов с гемодинамически значимыми поражениями (>50%).....	55
Рисунок 15	Violin plot гемодинамически значимых поражений коронарных артерий .....	56
Рисунок 16	Количество рестенозированных коронарных артерий.....	56
Рисунок 17	Ангиографические особенности пациентов с рестенозом коронарных артерий.....	57
Рисунок 18	Распределение количества установленных стентов по группам	57
Рисунок 19	ROC-кривая модели прогнозирования риска развития рестеноза по результатам бинарной логистической регрессии у мужчин .....	61
Рисунок 20	ROC-кривая модели прогнозирования риска развития рестеноза по результатам бинарной логистической регрессии у женщин .....	64
Рисунок 21	Развитие рестеноза в зависимости от баллов риска у мужчин...	66
Рисунок 22	Развитие рестеноза в зависимости от баллов риска у женщин ..	66

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность:**

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на первом месте среди основных причин смертей в 2019 году стоит ишемическая болезнь сердца (ИБС), на которую приходилось 16% всех смертей в мире. С 2000 года наибольший рост смертности пришелся на это заболевание, увеличившись более чем на 2 миллиона, что составило 8,9 миллиона смертей в 2019 году [1].

В Республике Казахстан зарегистрировано около двух миллионов человек, страдающих ССЗ. Это 12% всего экономически активного населения.

Для ИБС в целом характерно хроническое прогрессирующее течение, однако в ряде случаев возможна дестабилизация клинической картины заболевания. Назначаемое в таких ситуациях консервативное лечение подчас оказывается неэффективным, что требует рассмотрения возможности выполнения хирургического вмешательства, которое, как правило, весьма травматично, а результаты его выполнения зависят от исходного статуса пациента. Вследствие этого активная хирургическая тактика рассматривается в качестве резервного метода восстановления кровотока в основном у пациентов преклонного возраста и при монососудистом поражении.

Вышеизложенное явилось причиной появления новых тенденций в разработке инновационных методов лечения ИБС. Было осуществлено внедрение коронарной баллонной ангиопластики, которая впервые использована в клинической практике в 1977 году и стала основой для изобретения методики стентирования. Основной проблемой коронарной ангиопластики и стентирования следует считать рестеноз, который может выявляться в 15-57% случаев.

Клиническая картина коронарной недостаточности у пациентов с прогрессирующим рестенозом после стентирования имеет малосимптомное течение и отчетливо проявляется либо при субтотальном стенозе, либо при уже полном отсутствии просвета стентированной артерии. При этом субстратом окклюзии служит не атеросклероз, а фиброз, что вызывает сложность повторной реканализации и более низкий процент технического успеха в восстановлении кровотока [2,3].

### **Цель исследования:**

Оптимизация ранней диагностики рестеноза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования.

### **Объект исследования:**

Пациенты с ишемической болезнью сердца с динамическим ангиографическим исследованием после эндоваскулярного стентирования коронарных артерий.

Критерии включения: пациенты с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца» в форме стабильной стенокардии напряжения и покоя, нестабильной

стенокардии, инфаркта миокарда и ишемической кардиомиопатии, подвергнутые в анамнезе коронарному стентированию в различные сроки наблюдения после вмешательства.

Критерии исключения: повторная коронарография, выполненная менее, чем за 9 месяцев после стентирования коронарных артерий, пациенты с имплантированными непокрытыми голометаллическими стентами и пациенты с выявленными злокачественными новообразованиями.

#### **Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ факторов риска развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца.
2. Оценить степень влияния отдельных факторов риска и их комбинаций на развитие рестеноза коронарных артерий в сравниваемых группах.
3. Разработать алгоритм отбора пациентов с высоким риском развития рестеноза коронарных артерий для повторной коронарографии.

#### **Методы исследования:**

1. Ретроспективный анализ историй болезней пациентов.
2. Опрос и осмотр пациентов с ИБС после эндоваскулярного стентирования коронарных артерий.
3. Данные антропометрических показателей (индекс массы тела (ИМТ), окружность талии); этническая принадлежность пациента.
4. Общеклинические методы исследования: данные общего анализа крови (ОАК), количество и соотношение нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС), тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (ТЛС) и соотношение уровня моноцитов к липопротеидам высокой плотности, параметры анализов мочи, коагулограммы, биохимического исследования крови (глюкоза, гликозилированный гемоглобин, липидный спектр, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), С-реактивный белок (СРБ), фибриноген), электролиты крови (натрий, калий, кальций).
5. Данные инструментальных методов исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), холтеровское мониторирование ЭКГ, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (УЗДГ), тест шестиминутной ходьбы.
6. Цифровая коронарография.
7. Данные параметров интраоперационного периода: объем оперативного вмешательства, тип использованного коронарного стента, степень стеноза.

#### **Научная новизна:**

Впервые в Республике Казахстан проведена комплексная оценка степени влияния отдельных факторов риска и их комбинаций на развитие рестеноза

коронарных артерий у мужчин и женщин с ИБС после эндоваскулярного стентирования коронарных артерий.

Впервые в Республике Казахстан разработана прогнозная шкала оценки риска рестеноза коронарных артерий с целью определения показаний к выполнению повторной коронарографии.

#### **Практическая значимость:**

1. Разработанный на основе прогнозной бальной шкалы стратификации риска алгоритм позволяет формировать группы пациентов с высоким риском развития рестеноза после стентирования для последующего проведения контрольной коронарографии и повторной реваскуляризации.

2. Воздействие на модифицируемые предикторы, выявленные в ходе исследования, – окружность талии, уровень глюкозы крови и количество имплантированных стентов позволит врачам практического здравоохранения разрабатывать персонализированные программы ведения и реабилитации в амбулаторных условиях для пациентов с ИБС после эндоваскулярного стентирования с целью снижения риска развития рестеноза коронарных артерий.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Пациенты с повторным сужением в просвете имплантированного стента демонстрируют более высокие показатели: объема талии, уровня эритроцитов, коэффициента вариации ширины распределения эритроцитов по объему (RDW-CV), среднего объема тромбоцитов (MPV), ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW), абсолютного количества моноцитов, уровня глюкозы, аланинаминотрансферазы, соотношения уровня моноцитов к ЛПВП и более низкие показатели фракции выброса левого желудочка.

2. Пациенты с более высоким функциональным классом стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности, длительным анамнезом заболевания ИБС, наличием инфаркта миокарда в анамнезе, многососудистым поражением коронарного русла и большим количеством установленных стентов чаще подвержены процессу рестеноза коронарных артерий.

3. Комбинация критериев у мужчин: количество установленных стентов, средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему и фракция выброса левого желудочка в выведенном логистическом уравнении позволяет определить риск развития рестеноза с вероятностью верного предсказания 72,7%. В логистическом уравнении для женщин использование комбинации критериев: количество установленных стентов, коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов по объему, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение и уровень АЛТ позволяет определить риск развития рестеноза с вероятностью верного предсказания 72,6%.

4. Следующие изученные клинико-анамнестические характеристики пациентов: степень артериальной гипертензии, курение, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, индекс массы тела, степень

ожирения, лабораторные показатели: уровень гемоглобина, гематокрит, количество лейкоцитов, тромбоцитов, средний объем эритроцитов (MCV), стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов по объему (RDW-SD), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR), абсолютные количества нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, относительные количества нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, уровни триглицеридов, общего белка, мочевины, креатинина, общего и прямого билирубина, АСТ, индекс атерогенности, натрий, калий, кальций, данные коагулограммы: протромбиновое время, протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, группа крови, скорость клубочковой фильтрации, данные ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей на предмет наличия атеросклеротического и окклюзионно-стенотического поражения, распределение по типу коронарного кровотока – статистически значимых различий не продемонстрировали.

#### **Объем и структура диссертации:**

Диссертация изложена на 81 странице печатным способом с использованием компьютера и принтера, проиллюстрирована 22 рисунками, 20 таблицами и дополнена 3 приложениями. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего в себя 96 источников, из них 85 – на иностранных языках.

#### **Публикации:**

По теме диссертации опубликовано семь научных работ:

1. Bekbergenova Z., Mauletbayeva G., Umbetzhanova A., Derbissalina G., Koikov V., Akhmetova A., Zemlyanskaya N., Alibekova G. Evaluation of observation of the patients with coronary heart disease after surgical treatment // *European Journal of Public Health*. – 2019. – V. 29. – P. 380-381.

2. Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом: «Оценка риска развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца», №7921 от 03.02.2020 г.

3. Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А., Землянский В.В. Современное состояние проблемы рестеноза коронарных артерий после эндоваскулярного стентирования: обзор литературы // *Наука и здравоохранение*. – 2020. – Т. 4, №22. – С. 32-48.

4. Zemlyanskaya N.S, Derbissalina G.A., Aripov M.A. Predictors of coronary artery restenosis. A contemporary view on the problem // Наука и Здоровоохранение. – 2020. – Т. 5, №2. – С. 77-78.

5. Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А., Землянский В.В. Поиск предикторов рестеноза коронарных артерий: исследование случай-контроль // Астана медициналық журналы. – 2020.

6. Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом: «Бальная шкала оценки риска развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца», №17764 от 20.05.2021 г.

7. Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А., Землянский В.В. Стратификация риска рестеноза коронарных артерий: исследование случай-контроль // Материалы XIII Конгресса кардиологов Республики Казахстан. – 2021.

#### **Апробация диссертации:**

Фрагменты работы были представлены в виде докладов на конференциях:

1. Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Страховая медицина. Наука. Образование» НАО «МУА» 22 декабря 2020 г. с присуждением Первого места в секции «Терапевтические и смежные дисциплины».

2. XIII Конгресс кардиологов Республики Казахстан «Интегрированный подход в кардиологии: стратегия в современных реалиях» 04 июня 2021 г. с присуждением Третьего места на конкурсе молодых ученых.

3. Работа апробирована на заседании кафедры «Общей врачебной практики с курсом доказательной медицины» НАО «МУА», протокол №11, от 07 июня 2021 г.

# **1 РЕСТЕНОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Краткий экскурс в историю развития интервенционных методов лечения ишемической болезни сердца**

История становления интервенционной кардиологии берет начало с 1929 года с уникального эксперимента, проведенного интерном Forssmann Werner в Эберсвальдской хирургической клинике, расположенной около Берлина. Продолжая опыты французских и итальянских ученых по введению полых трубок (катетеров) в правые отделы сердца экспериментальных животных и трупов людей, он ставит перед собой цель: доказать безопасность применения этого метода в клинической практике. При участии одной лишь медицинской сестры Forssmann W. самостоятельно производит катетеризацию правых отделов своего сердца урологическим катетером из вулканизированного каучука. В двух из девяти проведенных им экспериментов, вводя в просвет катетера контрастное вещество, ему удается получить детализированные рентгеновские снимки полостей сердца.

По результатам опытов Forssmann W. публикует статью «Зондирование правой половины сердца» («Über die Sondierung des rechten Herzens»), в которой описывает методику катетеризации и высказывается о ее потенциальных возможностях в исследовании анатомии и функций сердечно-сосудистой системы. С целью улучшения методики он начинает ряд экспериментов над подопытными животными, но недостаточное финансовое обеспечение вынуждает его прервать работу. В апреле 1931 года на XXV конференции Хирургического общества Германии Forssmann W. делает доклад о результатах своих изысканий, но видные деятели немецкой медицинской науки не придают должного значения его работам.

В отличие от немецких врачей, француз и американец Cournand A. F. и Richards D. W. не пропускают статью своего коллеги и в 1936 году начинают эксперименты. Создав катетер из пластифицированной ткани, им удается провести его в легочную вену, пройдя через просвет полостей сердца.

А уже в 1956 году за данное открытие Forssmann W., Cournand A.F. и Richards D.W. были удостоены Нобелевской премии [4].

Американский кардиолог Mason Sones F. в 1958 году при проведении аортографии пациенту с аортальным пороком сердца, случайно вводит в устье коронарной артерии 90% раствор контрастного вещества Nuраque, таким образом выполнив первое контрастирование сосудов сердца. Вот так случайное попадание кончика катетера в коронарную артерию положило начало развитию нового направления в медицине – интервенционной кардиологии [5].

Также, по воле случая, американские доктора Charles Dotter и Melvin Judkins в 1964 году во время проведения аортографии пациенту со стенозом почечных артерий непреднамеренно выполнили реканализацию окклюзированной подвздошной артерии с помощью диагностического катетера и восстановили

кровоток. Благодаря этому событию они начали работу над возможным восстановлением кровотока в артериях подобным образом, вместо травматичной хирургической операции. Вскоре ими был предложен и описан новый транскатетерный метод, который позволил кардинально изменить лечение атеросклероза путем восстановления проходимости атеросклеротически суженных и окклюзированных периферических артерий [6,7].

В 1969 году Richard Myler разработал и сконструировал механизм для проведения дилатации коронарных артерий, однако эффективно применить данную методику в коронарном русле ему не удалось [5].

Параллельно ему разработкой методов периферической ангиопластики занимался Andreas Roland Gruentzig в Цюрихе. В результате проведенных исследований ему удалось в несколько раз уменьшить диаметр баллонного катетера для периферической ангиопластики и в 1974 году успешно использовать его для дилатации периферических и коронарных артерий в эксперименте. Результаты своих работ он представил в 1976 году, однако должного внимания и признания они не получили.

Это подтолкнуло Myler R. и Gruentzig A. к совместной работе над поиском безопасных и эффективных путей выполнения баллонной дилатации коронарных артерий [8–10]. В результате многочисленных экспериментов на собаках в 1977 году Gruentzig A., Hanna E. и Myler R. выполнили процедуру транслюминальной баллонной ангиопластики пациенту под местной анестезией, так в клиническую практику был внедрен новый метод – коронарная ангиопластика. В результате экспериментов с разными материалами и конструкциями Gruentzig A. создал однопросветный, а затем и двухпросветный баллонный катетер, а также разработал показания к использованию метода баллонной ангиопластики коронарных артерий [9].

В одном из ведущих научных центров СССР – институте им. Бакулева А.Н., в результате работ под руководством Зингермана Л.С. и Петросяна Ю.С. в 1971 году была выполнена первая селективная коронарография, а уже в 1974 году была опубликована первая монография, посвященная вопросам проведения селективных контрастных методик исследования венечных артерий [10].

Продолжая работы в этом направлении, в 1982 году в стенах Всесоюзного центра хирургии Абугов А.М. совместно с Рабкиным И.Х. выполнили первую баллонную дилатацию венечных артерий [11].

В 1982 году Simpson J. и соавт. в процессе работы над вопросом доставки баллонных катетеров в зону стенотического поражения коронарных артерий разработали специальный проводник – тонкую металлическую струну с изменяемой геометрией мягкого рабочего кончика. Это сделало возможным придать кончику проводника определенную форму, осуществлять навигацию коронарного проводника в необходимую сторону, следовательно, полностью контролировать перемещение проводника в просвете артерии. Таким образом, баллонные катетеры для коронарной ангиопластики стали управляемыми. Это позволило осуществлять интервенционные вмешательства на наиболее отдаленных участках коронарных артерий и способствовало, тем самым,



повышению эффективности вмешательства. После внедрения новых инструментов доставки технический успех ангиопластики резко возрос — с 65-70 до 80-85%.

В 1984 году в Германии Kaltenbach M. с соавт. разработал и внедрил перспективный метод смены баллонных катетеров на проводнике без его извлечения из просвета артерии и введения рентгеноконтрастного вещества в коронарную артерию с целью контроля.

1985 год был ознаменован большими потерями в истории интервенционной кардиологии: Dotter Ch., Sones F., Judkins M. и Gruentzig A. скончались, навсегда вписав свои имена золотыми буквами в историю становления интервенционной кардиологии и эндоваскулярной хирургии.

В 1986 году была разработана и внедрена новая концепция так называемых «монорельсовых» баллонных катетеров для коронарной ангиопластики, конструктивной особенностью которых стал короткий дистальный сегмент, скользящий по нитиноловому проводнику.

Meier В. в 1988 году предложил систему проводников для реканализации коронарных артерий и преодоления жестких критических стенозов коронарных сосудов. Устройство представляло собой металлическую оливу диаметром до 2 мм и жесткий стилет, что позволяло осуществлять проводником реканализацию пораженного сегмента артериального русла [6].

Тем не менее, с накоплением опыта стало возможным оценить эффективность коронарной ангиопластики. Отслеживая отдаленные результаты, стало ясно, что метод дилатации венечных артерий с помощью баллона значительно уступает традиционным хирургическим операциям по реваскуляризации миокарда. Так, в одной из своих первых публикаций, посвященных результатам применения ангиопластики, Gruentzig A. и соавт. отмечали, что непосредственного успеха при проведении чрескожной баллонной коронарной ангиопластики удалось добиться только у 79% пациентов [12].

В США в 1984 году было выполнено многоцентровое исследование эффективности ангиопластики коронарных артерий при ИБС, которое показало, что через год после ее проведения у 33,6% больных возникает возврат стенокардии [13]. Также, по данным Meier В., непосредственный успех дилатации коронарных артерий отмечен у 83% пациентов, а после классической операции коронарного шунтирования этот показатель составил 93% [14]. Спустя год после ангиопластики, 14% пациентов требовалось повторное интервенционное вмешательство, а 12% больным было выполнено коронарное шунтирование [15]. Пик возврата стенокардии, а следовательно — развитие повторного сужения в зоне предшествующей дилатации, происходил в сроки от 3 до 6 месяцев после ангиопластики [16].

В рамках решения проблемы повторных сужений и острых тромбозов венечных артерий после баллонной дилатации был разработан саморасширяющийся стент, представляющий собой структуру из проволочной сетки — первый коронарный стент, который Sigwart U. и соавт. в 1986 году имплантировали в коронарную артерию человека. Техническое несовершенство

системы доставки стента значительно ограничило его клиническое применение, и он был снят с производства в 1991 году.

Результатом работ Schatz J.C. стала разработка в 1987 году стента принципиально иной конструкции – первого стента в США, одобренного FDA. Это был первый расширяемый баллоном стент из нержавеющей стали, состоящий из системы металлических балок – страт, который оставался одним из наиболее изученных и широко используемых стентов в 1990-х годах. Использование стентов такой конструкции позволило снизить число ранних рестенозов, наблюдаемых после баллонной ангиопластики. Однако у этой новой технологии также были свои недостатки. Стенты такой конструкции имели значительную толщину металлических страт, что приводило к высокой частоте подострого тромбоза стентов. Они были громоздкими и технически сложными в использовании, что являлось причиной частых неудач их имплантации. Кроме того, несмотря на снижение частоты развития рестеноза в сравнении с баллонной ангиопластикой, риск его возникновения все еще был значительным.

В 1993 году были проведены два исследования: Бельгийское исследование методов реваскуляризации артерий стента (BENESTENT) и Североамериканское исследование рестенозов после имплантации стентов (STRESS). Они продемонстрировали превосходство голометаллических стентов (bare-metal stents, BMS) над баллонной ангиопластикой, тем самым показав, что имплантация коронарных стентов может быть принята в качестве стандарта при выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Использование коронарных стентов экспоненциально увеличивалось в течение следующих нескольких лет, и к 1999 году стенты использовались почти в 85% процедур ЧКВ [17].

Разработка стентов с лекарственным покрытием (drug eluting stents, DES) стала очередной революцией в интервенционной кардиологии. Были опробованы различные лекарственные покрытия, призванные снизить воспалительный ответ, активацию тромбоцитов, тромбоз и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) в зоне имплантации. Покрытие BMS золотом, углеродом, фосфорилхолином (имитирующим клеточную мембрану) и гепарином не принесло практической пользы. Применение различных веществ на основе эстрогена, глюкокортикоидов и минералокортикоидов имело незначительную эффективность [18]. В то же время, покрытие стентов антипролиферативными препаратами, такими как сиролимус или паклитаксел, позволило существенно снизить риск рестеноза по сравнению с BMS .

Сиролимус (рапамицин; иммуносупрессивное соединение, полученное из грибка, обнаруженного на острове Пасхи, известного как Rapa Nui) действует путем ингибирования механистической мишени рапамицина (mTOR) и, следовательно, подавляет пролиферацию ГМК. Паклитаксел (хорошо известный противораковый препарат, полученный из *Taxus brevifolia*-тихоокеанского тиса) подавляет пролиферацию и миграцию клеток, нарушая организацию клеточных микротрубочек. Эти препараты смешивали со специальным полимером, которым были покрыты поверхности стентов. Благодаря полимерному

покрытию их высвобождение происходило медленно, в течение нескольких недель после имплантации стента. Первый стент, покрытый полимером, содержащим сиролимус, был имплантирован Sousa E. в 1999 году, а уже в 2002 году этот стент стал доступен для широкого клинического применения. Этот стент был протестирован в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), в том числе RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, ISAR-DESIRE. Он показал значительное снижение риска развития рестеноза, лучшую целевую реваскуляризацию артерии по сравнению с BMS [19–21]. Аналогичные результаты показали и стенты, выделяющие паклитаксел во многих РКИ (TAXUS I, II, III, IV и ASPECT) [22–27].

В проведенном метаанализе Ma J. и соавт. с участием 1 083 пациентов частота рестеноза в группе DES, покрытых сиролимусом и паклитакселом, в отдаленном периоде (через 6 месяцев) была значительно ниже, чем в группе BMS (WMD 0,14, 95% CI 0,09-0,20;  $p < 0,00001$ ) [28].

Тем самым, была доказана высокая эффективность, высокая кумулятивная проходимость стентов, покрытых антипролиферативными препаратами. Также отмечено значительное снижение частоты рестенозов в раннем постимплантационном периоде [20,23].

Тем не менее, внедрение стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием не позволило полностью решить проблему рестеноза.

Сегодня в Республике Казахстан стентирование коронарных артерий является общепринятым стандартом в эндоваскулярном лечении ИБС. Однако наряду с устойчивым ростом количества процедур стентирования в Казахстане в частности и в мире в целом, основной проблемой для современной интервенционной кардиологии остается увеличение количества рестенозических поражений коронарных артерий.

## **1.2 Современные аспекты патогенеза рестеноза коронарных артерий после ангиопластики со стентированием**

Рестеноз – это повторное сужение стентированного сегмента коронарной артерии. Ангиографически рестеноз определяется как сужение диаметра артерии  $\geq 50\%$  во время последующей контрольной коронароангиографии. Повторное сужение, приводящее к рецидиву клинических проявлений ишемии, называется «клинически значимым рестенозом», которое обычно требует повторной реваскуляризации в зоне предшествующего стентирования [29].

Повреждение артериальной стенки, происходящее во время имплантации стента, приводит к сложному воспалительному и репаративному процессу. Острая сосудистая реакция характеризуется ранней агрегацией тромбоцитов, отложением фибрина и адгезией циркулирующих нейтрофилов и моноцитов к поверхности поврежденного сосуда. В течение нескольких недель клетки острого воспаления заменяются клетками хронического воспаления (макрофагами и гигантскими клетками). Накопление активированных лейкоцитов в зоне имплантации стента обуславливает секрецию цитокинов воспаления: интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-17А, интерлейкина-

21, интерлейкина-23 (ИЛ) и фактора некроза опухоли (ФНО). В дополнение к этому воспалительному ответу, факторы роста, связанные с тромбоцитами и лейкоцитами, вызывают дальнейшую пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, их миграцию из меди и в интиму, с последующим формированием неоинтимы. Уже через две недели после имплантации под стратами стента можно наблюдать неоинтимальное утолщение, состоящее из ГМК и внеклеточного матрикса, богатого протеогликанами.

При возникновении рестеноза в зоне имплантации голометаллических стентов неоинтимальный слой состоит преимущественно из ГМК, окруженных меньшим количеством внеклеточного матрикса, также для BMS типичен диффузный характер рестеноза. Пик развития рестенозов после установки голометаллических коронарных стентов приходится на 3–6 месяцев и остается относительно стабильным по истечению одного года после имплантации.

Установка коронарных стентов с лекарственным покрытием приводит к замедлению процесса репарации в стенке артерии, характеризующемуся наличием хронических отложений фибрина, неполной неоэндотелизацией и длительными воспалительными изменениями в сроках до 48 месяцев, что сопровождается риском развития поздних тромбозов стента. На поздний сосудистый ответ после имплантации DES дополнительно влияет биосовместимость отдельных компонентов стента, в частности полимерного покрытия, которое служит носителем и обеспечивает контролируемое высвобождение антипролиферативного вещества. Это покрытие может вызывать стойкую хроническую воспалительную реакцию в артериальной стенке, приводя к замедлению процессов эндотелизации стента. В некоторых случаях неспецифическая острая воспалительная реакция может переходить в специфическую реакцию гиперчувствительности к полимеру через активацию эозинофилов и Т-лимфоцитов.

Полимер стента обеспечивает контролируемое высвобождение антипролиферативных агентов в течение определенного периода времени. Важно отметить, что прочный полимер ( *durable polymer, DP*) не выполняет никаких функций после завершения вымывания лекарственного вещества и, следовательно, он может быть связан с последующим воспалением, замедлением заживления, неполной эндотелизацией или ускорением развития неоатеросклероза. Напротив, биоразлагаемые полимеры ( *biodegradable polymer, BP*) могут способствовать заживлению стента, тем самым повышая клиническую безопасность. В качестве BP используют полимолочную кислоту, сополимер молочной и гликолевой кислоты и поли-D L-лактид [29]. Согласно данным, полученным в ходе недавно опубликованного метаанализа, включавшего девять РКИ с участием 11 817 пациентов через пять лет наблюдений, BP-DES по сравнению с DP-DES второго поколения, не показали связи с повышенным риском повторного сужения в зоне стеноза (OR 1,06, 95% CI: 0,94-1,20, p=0,33), смерти от всех причин (OR 1,04, 95% CI: 0,92-1,18, p=0,49), инфаркта миокарда (OR 0,97, 95% CI: 0,83-1,13, p=0,67), повторной реваскуляризации целевого поражения (OR 1,08, 95% CI: 0,94-1,23, p=0,27), риском раннего тромбоза стента

(OR 0,85, 95% CI: 0,66-1,11, p=0,24) и риском позднего тромбоза стента (OR 0,86, 95% CI: 0,58-1,26, p=0,43). Анализ подгрупп также не выявил каких-либо статистически значимых различий между группами стентов [30].

В результате было установлено, что рестеноз после установки стента с лекарственным покрытием, по сравнению с голометаллическими стентами, может возникнуть позже, спустя 6-9 месяцев после имплантации с дальнейшим прогрессированием степени сужения к исходу второго года. Такая неоинтимальная ткань состоит в основном из внеклеточного матрикса с минимумом ГМК и фокальным характером поражений, особенно характерным для рестеноза стентов, покрытых сиролимусом [29].

Немаловажным является и тот факт, что ближайшие и отдаленные результаты эндоваскулярных оперативных вмешательств на коронарных артериях в значительной мере обусловлены состоянием системы гемостаза. На сегодняшний день доказана необходимость назначения комбинации антитромботических препаратов всем пациентам после ангиопластики и стентирования коронарных артерий [31,32]. Прогноз данного вмешательства ухудшает повышенная активность системы свертывания крови в момент установки стента в просвет коронарных артерий. Таким образом, свертывающая система крови участвует не только в процессе раннего формирования тромботических масс, но и является причиной развития позднего сужения просвета артерии в зоне ангиопластики и имплантации стента. Одну из центральных ролей в процессе развития рестеноза после стентирования играют тромбоциты. Доказано, что тромбоциты имеют прямое отношение к пролиферации интимы после повреждения артериальной стенки. Запущенный каскад реакций, как следствие повреждения стенки артерии, таких как агрегация тромбоцитов, адгезия и секреция вызывают миграцию и пролиферацию ГМК, а также формирование неоинтимы. При этом стентирование коронарной артерии больше, чем, например, баллонная ангиопластика, оказывает влияние на активность кровяных пластинок, а следовательно, и на выраженность гиперпластического ответа [3,33].

Формирующийся на имплантированных стентах неоинтимальный слой эпителиальных клеток может быть разрушен вследствие развития неоатеросклеротических изменений. Одним из ведущих механизмов развития этого процесса может быть неполная регенерация эндотелия, ведущая к чрезмерному поглощению неоинтимальным слоем циркулирующих липидов и, как следствие, ускоренному развитию атеросклеротических бляшек в формирующейся неоинтимае. Происходящее в последующем утолщение интимы, отложение в ее толще внутриклеточных липидов и формирование фокусов некроза было обнаружено при проведении гистопатологической оценки и оптической когерентной томографии (ОКТ).

В рамках изучения причин развития неоатеросклеротических изменений, Nakamura D. и соавт. провели обзорное исследование, в которое было включено 98 пациентов с рестенозом. Далее участников исследования разделили на три группы в зависимости от установленного стента: BMS, DES первого и второго

поколений. При помощи ОКТ было установлено, что частота развития неоатеросклероза и липидной дегенерации неоинтимы были значительно выше в группе DES, чем в группе BMS (53,1% против 23,5%,  $p=0,006$  и 53,1% против 23,5%,  $p=0,006$ ). Минимальная толщина фиброзных наложений была значительно больше в группе DES, чем в группе BMS ( $110,3\pm 41,1$  мкм против  $62,5\pm 17,1$  мкм соответственно,  $p<0,001$ ). Напротив, диффузный характер липидных отложений и кальцификация неоинтимы наблюдались чаще в случаях с имплантированными BMS, тогда как в случае с DES липидная дегенерация неоинтимы наблюдалась только на локальных участках.

При сравнении BMS со стентами DES первого и второго поколений, неоатеросклероз наиболее часто встречался в случаях с имплантированными DES первого поколения среди всех трех групп (BMS 23,5%, DES первого поколения 73,5% и DES второго поколения 30,0%,  $p<0,001$ ), а минимальная толщина фиброзных наложений была наименьшей в BMS (BMS  $62,5\pm 17,1$  мкм, DES первого поколения  $101,2\pm 37,3$  мкм и DES второго поколения  $131,4\pm 17,3$  мкм,  $p=0,002$ ). Анализируя причины рестеноза, в сроках менее двух лет после имплантации стента, неоатеросклероз чаще встречался при DES первого поколения (68,4%) по сравнению с BMS (9,2%) и DES второго поколения (30,0%) ( $p<0,001$ ) [34].

### **1.3 Классификация in-stent рестенозов**

На сегодняшний день общепринятой единой классификации in-stent рестенозов не существует. Наиболее часто используемой на сегодняшний день является классификация ангиографических признаков рестеноза, предложенная Mehran R. в 1999 году [35].

Данная классификация выделяет четыре типа in-stent рестенозов:

Класс I: Локальный in-stent рестеноз (протяженность  $<10$  мм), локализующийся преимущественно в просвете центральной части установленного стента.

Класс II: Диффузный (протяженность  $>10$  мм). Такой рестеноз вовлекает как правило весь просвет имплантированного стента.

Класс III: Пролiferативный, – рестеноз вовлекающий прилежащие к ранее имплантированному стенту участки артерии.

Класс IV: Оклюзионный (степень кровотока TIMI-0).

С целью оценки морфологических особенностей стеноза применяют классификацию, предложенную Американской коллегией кардиологов и Американской ассоциацией сердца (ACC/ANA). В ней учитывается протяженность, геометрическая форма стеноза, его расположение и степень сужения, наличие тромбов, выраженность кальциноза и другие признаки (таблица 1) [36].

Таблица 1 – Рентгеноморфологическая классификация стенозов

<p>Тип А</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Дискретность (протяженность &lt;10 мм);</li> <li>– Неангулированный сегмент;</li> <li>– Ровные контуры;</li> <li>– Слабовыраженный кальциноз либо его отсутствие;</li> <li>– Отсутствие окклюзии, устьевого поражения, боковых ветвей, признаков тромба;</li> <li>– Концентричность.</li> </ul>
<p>Тип В1 при наличии 1 критерия</p> <p>Тип В2 при наличии 2 и&gt; критериев</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Концентрическое поражение протяженностью от 10 до 20 мм;</li> <li>– Умеренная извитость проксимального сегмента;</li> <li>– Умеренно ангулированный пораженный сегмент (от 45 до 90°);</li> <li>– Умеренный или выраженный кальциноз;</li> <li>– Полная окклюзия сроком менее 3-х месяцев;</li> <li>– Устьевой либо бифуркационный стеноз;</li> <li>– Признаки тромба;</li> <li>– Эксцентричность.</li> </ul>
<p>Тип С</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Диффузность (протяженность более 20 мм);</li> <li>– Ангулированность пораженного сегмента более 90°;</li> <li>– Окклюзия сроком более 3-х месяцев;</li> <li>– Дегенерированные венозные шунты с наличием стенозов;</li> <li>– Извитость проксимального сегмента.</li> </ul>

На сегодняшний день данная классификация используется наиболее широко не только с целью оценки риска предполагаемой эндоваскулярной процедуры, но и для определения прогноза течения ИБС в целом.

Также для оценки степени атеросклеротических изменений венечных артерий используется классификация Петросяна Ю.С. и Зингермана Л.С., основанная на рентгенангиографических критериях [10]. Классификация включает в себя:

- Анатомический тип кровоснабжения миокарда:
  - А) левый,
  - Б) правый,
  - В) сбалансированный.
- Локализацию поражения:
  - ЛКА – ствол левой коронарной артерии,
  - ПНА – передняя нисходящая артерия,
  - ЛОА – огибающая ветвь левой коронарной артерии,
  - ДА – диагональная ветвь левой коронарной артерии,
  - ПККА – правая коронарная артерия,
  - ВТК – краевая ветвь (ветвь тупого края) правой коронарной артерии.

Оценку характеристик степени редукции кровотока по коронарной артерии проводят в соответствии с классификацией TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), (Scanlon P.J., 1999) [37]:

TIMI 0 – отсутствие антеградного кровотока;

TIMI 1 – частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии;

TIMI 2 – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла;

TIMI 3 – нормальный антеградный кровоток.

#### 1.4 Клинические и ангиографические факторы риска развития рестеноза коронарных артерий

В настоящее время все предикторы рестеноза коронарных артерий принято разделять на три категории в зависимости от причин возникновения (рисунок 1).

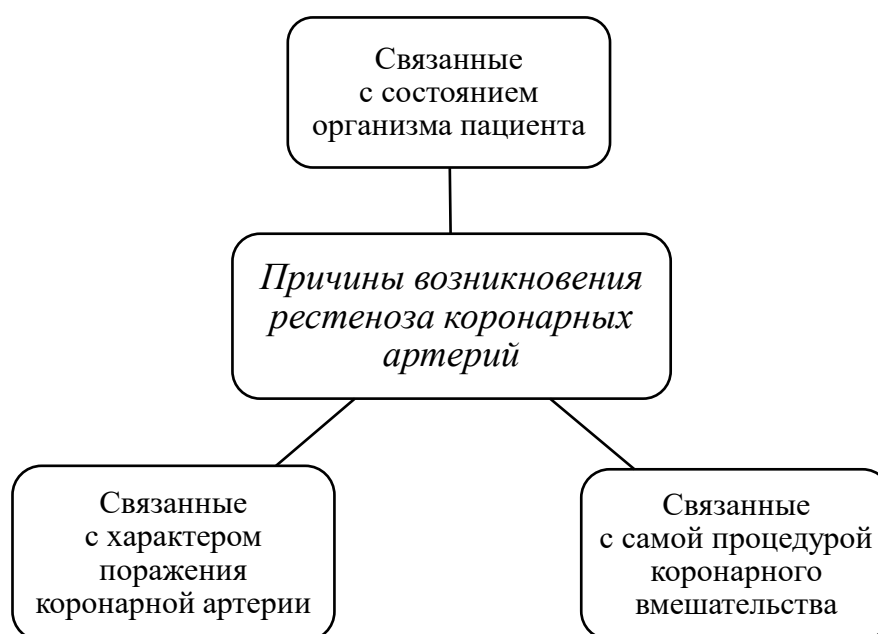


Рисунок 1 – Причины возникновения рестеноза коронарных артерий

Например, к предикторам, связанным непосредственно с пациентом, относят: женский пол, возраст, наличие сахарного диабета и генетические факторы [38].

Анализируя данные, полученные в ходе современных исследований, направленных на изучение зависимости факторов риска рестеноза коронарных артерий от гендерных различий, установлено, что у лиц женского пола процессы рестеноза развивались на 16% чаще, чем у лиц мужского пола. С принадлежностью к женскому полу связывают и другие негативные ожидания после стентирования коронарных артерий. В схожих исследованиях значения показателей смертности через 6 месяцев после ЧКВ достигали 1,29% у лиц женского пола и 0,52% у лиц мужского пола, рестеноз также возникал чаще у



лиц женского пола, нежели у лиц мужского пола (29,3% и 27,6% соответственно) [3,39,40].

Кроме того, ряд современных исследований показал, что сочетание молодого возраста и женского пола, несмотря на менее выраженные ангиографические изменения коронарных артерий, кроет в себе более высокий риск осложнений, связанных с ЧКВ [41–43].

Хорошо известно, что сахарный диабет (СД) является фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) после стентирования коронарных артерий. Пациенты с СД 2 типа имеют более высокий риск быстрого прогрессирования диффузного атеросклероза, развития инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти. Также СД является одной из причин плохого развития коллатерализации коронарного кровотока [44,45]. После имплантации стента пациенты с СД 2 типа показывают более высокую частоту развития рестеноза в просвете имплантированного стента, как правило, вследствие развития избыточной неоинтимальной гиперплазии, гиперкоагуляции, повышенной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и наличия сопутствующих заболеваний [3,46].

Для оценки риска развития рестеноза коронарных артерий у данных больных важен не только уровень гликемии, но и его стабильность. Пациенты с СД и плохим гликемическим контролем во время ЧКВ ( $HbA_{1c} >7\%$ ) имели в 1,49 раза более высокий уровень развития рестеноза, чем пациенты с хорошим гликемическим контролем ( $HbA_{1c} \leq 7\%$ ). Соответственно меры, направленные не только на снижение уровня гликемии, но и на его стабильность, могут обеспечить благоприятный исход ЧКВ, снизить частоту рестеноза и в целом улучшить клинические исходы у пациентов с СД 2 типа [47].

Такие распространенные патологические состояния, как нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, артериальная гипертензия (АГ) без сомнения являются важными предикторами возникновения рестеноза и выступают в роли неспецифических факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в периоперационном периоде. Эндотелиальная дисфункция, индуцируемая такими заболеваниями, как, например, артериальная гипертензия, ожирение, табакокурение оказывает влияние на ГМК сосудистой стенки, запускает процессы их пролиферации и миграции, и приводит, как следствие, к формированию неоинтимальной гиперплазии [48].

Активно изучается в последнее время предположение о роли генетических факторов в увеличении риска развития рестеноза после стентирования. Среди них на сегодняшний день наиболее изучена роль полиморфизма генов системы гемостаза, системы воспаления, ренин-ангиотензиновой системы и системы эндотелиальной синтазы оксида азота [33,49–55].

Профессором Jukema J.W. в 1998 году было создано крупномасштабное исследование, цель которого заключалась в оценке ассоциированных с рестенозом всевозможных клинически значимых полиморфизмов генов. Указанное многоцентровое клиническое исследование, получившее название «проект GENDER», объединило клинические и ангиографические данные

пациентов, подвергнутых стентированию венечных артерий в различных кардиологических клиниках Голландии. В исследование были включены 1 083 пациента после коронарного стентирования, а также группа здоровых людей (контрольная группа). В результате изысканий установлена значимость в развитии рестеноза двух полиморфизмов гена ИЛ-10, относящегося к противовоспалительным цитокинам [49].

С позиции риска развития острого коронарного синдрома (ОКС) большой интерес демонстрируют полиморфизмы гена ИЛ-10, непосредственно детерминированные мононуклеотидной заменой в 592 и 819 позиции генетической цепи. Присутствие гомозиготного генотипа АА значительно увеличивало риски развития ОКС в исследуемой популяции. Так, в азиатской популяции носительство гетерозиготного генотипа АТ полиморфизма С-819Т гена ИЛ-10 и гомозиготного генотипа АА полиморфизма С-592А доходит до 59%, что, в свою очередь, может являться показателем увеличения риска развития рестеноза. Обусловлено это тем фактом, что у носителей аллеля А полиморфизма С-592А и С-819Т снижался уровень ИЛ-10 в сыворотке крови. В изучении влияния на развитие рестеноза полиморфизмов С-592А гена ИЛ-10 в популяции населения материкового Китая выявлена взаимосвязь между носительством только гомозиготного генотипа АА и значимым снижением в сыворотке крови уровня ИЛ-10, что может оказать влияние на дальнейшее развитие рестеноза у данной категории пациентов. В ходе исследований полиморфизмов С-819Т гена ИЛ-10 в корейской популяции к увеличению риска возникновения ИБС приводило носительство гомозиготного генотипа ТТ ( $p=0,037$ ).

Volzke H., в проведенном им исследовании полиморфизма G-238А гена ИЛ-10 у 3 104 европейцев, установил возможность его использования в клинической практике в качестве маркера риска развития рестеноза при индивидуальном скрининге пациента в предоперационном периоде. Взаимосвязи между полиморфизмами С-592А и С-819Т гена ИЛ-10 и прогрессированием процессов рестеноза стентированного сегмента артерии в европейской популяции не установлено [33,55].

Исследование, проведенное Жолдыбаевой Е.В. и соавт. в казахской популяции показало, что гены фактора I (FGB) свертывания крови, гены дифференцировки моноцитов CD14 и гены оксида азота синтазы NOS3 являются одними из факторов, связанных с риском развития рестеноза. И генотипирование этих полиморфизмов может быть использовано при прогнозировании риска возникновения рестеноза в данной популяции [56].

Еще одним предиктором развития рестеноза является ФНО- $\alpha$ . Он представляет собой воспалительный цитокин, секретируемый макрофагами и обладающий множественной биологической активностью. В качестве исходного фактора эндотелиальной дисфункции и утолщения эндотелия ФНО- $\alpha$  оказывает непосредственное повреждающее действие на эндотелиальные клетки, тем самым увеличивая проницаемость и способствуя отложению холестерина в стенке артерий, образуя атеросклеротические бляшки. Он также способствует

синтезу тромбоцитарного фактора роста, нарушению баланса между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системами крови, инициирует тромбоз. Более того, ФНО- $\alpha$  снижает активность липопротеидов, участвует в резистентности к инсулину и влияет на синтез других воспалительных факторов [52,57,58].

Опубликованные в 2019 году данные исследования, выполненного в университетской клинике Mater Misericordiae в Дублине профессором John F. O'Sullivan и соавт., описывают новый предиктор рестеноза коронарных артерий – miR-93-5p.

МикроРНК (miRNAs) представляют собой малые не кодирующие РНК, которые являются ключевыми регуляторами многих клеточных событий в патогенезе атеротромбоза [59,60]. Не так давно было наглядно продемонстрировано, что МикроРНК высоко экспрессируются в тканях сосудов, играют регуляторную роль в сосудистой дисфункции, ишемическом неангиогенезе, процессе реэндотелиализации и артериальном рестенозе через моделирование экспрессии генов-мишеней и, таким образом, регулируют ключевые клеточные события [61–63]. Данные исследований говорят о том, что высокий уровень МикроРНК активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов способен оказывать дестабилизирующее действие на атеросклеротическую бляшку. В исследовании Indolfi C. и соавт. сообщалось о ведущей роли уровня циркулирующего miR-143 в прогнозе развития рестеноза в стенке при заболеваниях коронарных или периферических артерий. Более того, важную роль в последующей дифференцировке ГМК играют miR-9, miR-15b, miR-16, miR-22, miR-31, miR-143, miR-145, miR-146a, miR-181b, miR-206, miR-221, miR-222, miR-599 и miR-663. Наряду с этим было обнаружено, что miR-133 является «нерегулируемой» МикроРНК в ходе процесса развития рестеноза. Это исследование продемонстрировало, что повышенный транскоронарный уровень miR-133 оказался значимым предиктором необходимости реваскуляризации целевого сосуда вследствие развития рестеноза в ранее имплантированном стенте. В своем исследовании японским ученым удалось установить, что у пациентов с рестенозом наблюдается понижение уровней miR-100, miR-143 и miR-145, в то время как уровень miR-21 был значимо выше [59].

Касаясь более доступных, нежели генетический анализ методов обследования, исследователями в процессе изысканий было предложено большое число лабораторных маркеров рестеноза [39]. Рядом исследований удалось установить, что легкодоступные лабораторные параметры общего и биохимического анализов крови могут быть полноценными маркерами риска возникновения внутривенного рестеноза.

Некоторыми учеными было предложено использовать данные рутинного общего анализа крови, оценивая количество и соотношение тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов – тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, которые наряду с легкодоступностью, оказались еще и сильными, независимыми предикторами рестеноза [3,64,65].

Особое внимание обращают на себя комбинации различных предикторов и их взаимное влияние на процессы формирования повторных сужений в зоне имплантации стента.

Так Nan J. и соавт. изучили значение отношения количества моноцитов к холестерину липопротеидов высокой плотности (МНР) у пациентов, перенесших имплантацию стента с лекарственным покрытием по поводу ОКС без подъема сегмента ST. Данное исследование продемонстрировало, что повышение МНР является независимым предиктором развития рестеноза у исследованной группы пациентов [66].

Анализируя лабораторные данные пациентов с рестенозом после имплантации DES, обращает на себя внимание повышенное количество тромбоцитов с лейкоцитарными антигенами CD45. С учетом того, что хроническое воспаление лежит в основе развития рестеноза после DES, повышенное количество тромбоцитов CD45 может отражать более высокий уровень взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитами. В исследовании Gabbasov Z. и соавт. было показано, что количество тромбоцитов CD45 было выше у пациентов с рестенозом, чем у пациентов без него (0,82% против 0,34%,  $p < 0,001$ ). Кроме того, пациенты с СД 2 типа и рестенозом имплантированного DES имеют более высокий уровень CD45 тромбоцитов, чем пациенты с рестенозом имплантированного DES, но без СД 2 типа (OR 4,51 против 2,31, соответственно). Та же самая тенденция наблюдалась и в соотношении нейтрофилов к лимфоцитам [67].

C-реактивный белок (СРБ) представляет собой наиболее широко изученный воспалительный биомаркер сердечно-сосудистой системы. Являясь белком острой фазы, который синтезируется при стимуляции воспалительными цитокинами (в основном ИЛ-6) и секретируется в кровеносное русло, он представляет собой чувствительный маркер системного воспаления и предсказывает возникновение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, СРБ полезен для прогнозирования как клинических, так и ангиографических неблагоприятных результатов у пациентов, перенесших эндоваскулярное коронарное вмешательство. Так, в проведенном Zhu X. и соавт. метаанализе 6 проспективных обсервационных исследований с участием 1 156 пациентов с ИБС, которым было имплантировано в общей сложности 885 стентов, в течение 6-12 месяцев у 194 наблюдалось развитие рестеноза коронарных артерий. Значение OR составляло 1,16 (95% ДИ 1,01-1,30,  $p < 0,05$ ), что доказало прочную связь высокого уровня СРБ с повышенным риском возникновения рестеноза у пациентов с ИБС после имплантации стента [3,68]. Исследования, выполненные португальскими и турецкими учеными, продемонстрировали, что соотношение СРБ/альбумин не только связано с развитием рестеноза, но и является независимым прогностическим фактором риска развития повторного сужения в зоне имплантации стента у пациентов с ОКС без подъема ST, перенесших ЧКВ. При этом соотношение СРБ/альбумин оказалось более специфичным в прогнозировании рестеноза стента, нежели чем уровни СРБ и сывороточного альбумина по отдельности [69,70].

К предиктору рестеноза после эндоваскулярного стентирования относят также повышение уровня фибриногена в плазме крови. Фибриноген, накапливаясь в атеросклеротически пораженной интиме, проникает в артериальную стенку, где вступает в связь с липопротеином- $\alpha$ , липопротеидами низкой плотности, что в свою очередь запускает процесс синтеза медиаторов, принимающих участие в тромбообразовании. Эти процессы обуславливают значительную адгезию моноцитов к поверхности эндотелия. Факторы роста, активно продуцируемые тромбоцитами и моноцитами, оказывают потенцирующее влияние на гиперплазию и пролиферацию ГМК артерии, запуская тем самым процесс рестеноза. Провоспалительные и тромбообразующие характеристики фибриногена обуславливают роль гиперфибриногемии в процессе развития неблагоприятных коронарных событий и повышенный риск рестенозирования после стентирования [3,71]. В исследовании Chen T. и соавт. оценена роль соотношения фибриногена и альбумина в развитии рестеноза стента у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших имплантацию DES. Группа пациентов с рестенозом коронарных артерий имела значительно более высокие показатели соотношения фибриногена и альбумина (FAR) по сравнению с группой пациентов без рестеноза ( $73,26 \pm 17,68$  против  $64,90 \pm 5,88$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, группа пациентов с рестенозом имела более низкий уровень альбумина по сравнению с группой пациентов без рестеноза ( $p < 0,05$ ) [72].

В некоторых научных изысканиях в качестве предиктора рестенозирования упоминается гипергомоцистеинемия. Она способна оказывать как прямое, так и косвенное влияние на экспрессию генов эндотелиальных клеток сосудов, реализуя тем самым процесс токсического воздействия на эндотелиальные клетки, что в конечном итоге приводит к их апоптозу. В результате возможен избыточный рост, пролиферация и фиброз ГМК сосудов артерии и, как следствие, утолщение эндотелия сосудов, нарушение эластичности артерий и формирование атеросклеротических наложений на поверхности стента. Это процесс рассматривается как потенциальный патогенетический механизм рестеноза [73].

Проведенными научными исследованиями установлена тесная корреляционная связь между высоким уровнем ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-33, ФНО- $\alpha$  и развитием рестенозических процессов. Напротив, концентрация противовоспалительных медиаторов несет обратную зависимость с частотой развития рестенозических процессов. В исследованиях иорданских ученых показана зависимость между показателями выраженности воспалительного ответа (нейтрофильно-лимфоцитарным отношением, концентрацией миелопероксидаз) и частотой развития рестенозов [74].

Дислипидемия является другим важным предиктором возникновения *in-stent* рестеноза. Высокие уровни ЛПНП во время проведения интервенционной процедуры стентирования, а также в раннем послеоперационном периоде значимо увеличивали частоту развития рестеноза. Также свою значимость в качестве предиктора рестеноза продемонстрировал липопротеин- $\alpha$  [75]. Как

выяснилось, уровень его концентрации связан с такими осложнениями эндоваскулярного стентирования коронарных артерий, как гиперплазия интимы и развитие рестеноза. В свою очередь, низкий уровень триглицеридов оказывает отрицательное влияние на процесс in-stent рестеноза [3,76].

Далее подробно рассмотрим роль анатомических и ангиографических характеристик в развитии рестеноза.

*К предикторам рестеноза, связанным с характером поражения, относят:*

- сложные поражения типа В2/С;
- устьевые и бифуркационные поражения;
- артерии с маленьким калибром;
- многососудистое поражение коронарных артерий.

*Предикторы, связанные с процедурой коронарного вмешательства:*

- тип стента;
- количество стентов и их общая длина;
- перекрытие стента (overlap);
- мальаппозиция стента и минимальный диаметр просвета

имплантируемого стента [38].

Было доказано, что частота развития рестеноза обратно пропорциональна диаметру пораженного участка и его протяженности. Так, риск развития рестеноза значительно возрастает с уменьшением минимального диаметра просвета сосуда в зоне имплантации стента, увеличением количества стентированных участков, отсутствием возобновления кровотока – возникновением феномена no-reflow [77,78].

Рентгеноморфологическая характеристика атеросклеротического субстрата по классификации АСС/АНА, по результатам ряда исследований [79] является специфичным в плане прогнозирования развития рестеноза показателем. Kastrati А. в своем исследовании (1999 г.), посвященном частоте развития рестенозов и серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после стентирования, показал достоверное увеличение частоты рестенозов вместе с ростом сложности поражения от А к С классу (таблица 2) [48].

Таблица 2 – Частота развития рестеноза и МАСЕ в отдаленном периоде после стентирования коронарных артерий

Класс стеноза	Частота рестеноза, %	Частота МАСЕ, %
Класс А	21,7%	14,8
Класс В1	26,3%	20,6
Класс В2	33,7%	24,1
Класс С	32,6%	24,8

Дальнейшее изучение значимости анатомической локализации атеросклеротических изменений в развитии рестенозов показывает, что наибольший риск в процессе возникновения рестеноза несут поражения устья артерий, бифуркационные и проксимально локализованные атеросклеротические стенозы. Бифуркационные поражения характеризуются усложнением техник оперативного вмешательства, проявляющихся в увеличении частоты баллонных дилатаций в зоне атеросклеротических изменений, увеличения количества используемых проводников для осуществления вмешательства. Выполнение большого числа дополнительных воздействий в ходе стентирования сосудистой бифуркации способствует обострению эндотелиальной дисфункции артерий, что, как известно, приводит к более частым рестенозам после установки стента. Кроме того, предварительная точная оценка анатомических характеристик атеросклеротического субстрата, его длины и диаметра является основой для построения тактики оперативного вмешательства, подбора длины и диаметра стента для его максимально точной имплантации и обеспечения полного покрытия патологически измененного участка артерии [73].

Не менее важным фактором, который оказывает влияние на развитие рестеноза, является методика имплантации стента. Например, использование преддилатации, избыточное давление развертывания стента в просвете артерии увеличивают риск возникновения рестеноза вследствие усугубления баротравмы сосудистой стенки. Конструктивные особенности используемого стента также важны. При использовании стентов с меньшей шириной стальной балки частота развития рестеноза меньше, что, по-видимому, является следствием уменьшения площади пятна контакта со стенкой артерии. Наряду с этим важно отметить, что малый диаметр артерии и недостаточно расправленный стент являются достоверно доказанными предикторами рестеноза [3,78].

Проведенное Zhao J. и соавт. когортное исследование показало, что при увеличении количества стентов на каждую единицу риск рестеноза стента увеличивался на 38%. Скорректированное значение OR для него составило 1,38 (95% CI 1,15-1,66;  $p < 0,001$ ). Сравнительный анализ, проведенный в исследовании, показал, что имплантация одного стента в сравнении с двумя, тремя стентами и больше, имела более низкий риск рестеноза имплантированного стента, скорректированное значение OR для этих групп пациентов составило 1,59 (95% CI 0,88-2,86;  $p = 0,122$ ), 2,07 (95% CI 0,91-4,71;  $p = 0,081$ ) и 5,12 (95% CI 1,68-15,57;  $p = 0,004$ ) соответственно [80].

В это проспективное исследование были включены пациенты, которым в 2012 году была выполнена успешная имплантация стентов с лекарственным покрытием второго поколения, а через 9-12 месяцев была проведена контрольная ангиография. В исследовании рассмотрены различные технические параметры имплантации, например, чрезмерное расширение стента определялось как превышение  $\geq 1,05$  диаметра стентированного сегмента над нативным диаметром артерии. Период наблюдения составил 7 лет. Всего в исследование было включено 123 пациента, которым было выполнено стентирование 161

коронарной артерии. Из всех имплантируемых стентов 75 (46,58%) оказались чрезмерно дилатированными. Чрезмерное расширение стента при имплантации показало более высокий процент повторного сужения диаметра через 1 год наблюдения ( $24,12 \pm 21,10\%$  против  $14,65 \pm 16,75\%$ ,  $p=0,002$ ) и более высокую позднюю потерю просвета (Late Luminal Loss – LLL) внутри стентированного сегмента ( $0,54 \pm 0,62$  мм против  $0,31 \pm 0,55$  мм,  $p=0,014$ ). MACE также были выше в группе с чрезмерным расширением имплантированных стентов, чем в группе нормально расширенных ( $17,5\%$  против  $8,3\%$ ,  $p=0,133$ ). Количество повторных реваскуляризаций увеличивалось в течение 7-летнего периода наблюдения в группе чрезмерного расширения по сравнению с группой нормального расширения ( $11,1\%$  против  $3,3\%$ ,  $p=0,098$ ). Общая выживаемость без MACE по формуле Каплана-Мейера имела лучшие показатели в группе с нормально расширенным стентом, чем в группе с чрезмерно расширенным (лог-ранговый тест;  $p=0,083$ ). Таким образом, чрезмерная дилатация в момент имплантации связана со значительным увеличением риска поздней потери просвета, тенденцией к увеличению частоты серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий в течение 7-летнего периода клинического наблюдения [81].

### **1.5 Вопросы профилактики in-stent рестеноза на современном этапе**

С целью снижения процента рестеноза коронарных артерий после стентирования на сегодняшний день прибегают к разнообразным методам воздействия на различные звенья патогенетических механизмов развития неинтимальной гиперплазии. В частности, были разработаны и внедрены в практическое здравоохранение коронарные дилатационные баллоны с лекарственным покрытием.

Метаанализ, выполненный Peng N. и соавт. показал, что процент рестеноза у пациентов после ангиопластики с применением баллонов с лекарственным покрытием (DCB) был сопоставим с процентом рестеноза у пациентов, перенесших процедуру стентирования с использованием голометаллических стентов. Процент рестеноза в группе пациентов баллонной ангиопластики был значительно выше, чем в группе пациентов с имплантированным стентом с лекарственным покрытием. Имплантация таких стентов в последующем приводит к задержке эпителизации сосудистой стенки, характеризующейся формированием хронических отложений фибрина, неполной конечной неоэндотелизации и длительным воспалительным явлениям в стенке артерии [82].

Изучение антипролиферативной эффективности «биолимус» и «эверолимус» – покрытых стент-систем выявляет их более высокую эффективность в плане снижения уровня накопления фибрина и уменьшения активности иммунных и воспалительных процессов, чем стент-систем, покрытых, например, зотаралимусом [83].

Метаанализ, проведенный Chen Y. и соавт., показал различную эффективность стентов с разными типами полимерных покрытий в



предупреждении и профилактике развития рестенозов, но покрытых идентичным антипролиферативным препаратом. В метаанализе рассмотрены результаты лечения 6 927 пациентов, включенных в 12 РКИ. Итогом анализа стал вывод, что в случаях, когда применялся стент с небiorазлагаемым полимером, по сравнению со стентом, покрытым биоразлагаемым полимером, имел место более высокий риск развития LLL [3,84].

Используемые на сегодняшний день стент-системы в подавляющем большинстве случаев имеют покрытие одним антипролиферативным лекарственным веществом. Тем не менее, дальнейшие перспективные разработки стент-систем предлагают стенты, покрытые несколькими препаратами, которые нацелены на различные стадии развития процесса рестеноза в стенте. В испытании ISAR-TEST-2 сравнивали безопасность и эффективность применения стентов с двойным лекарственным покрытием (сиролимус и пробукол) и стентов, покрытых одним препаратом (сиролимус или зотаролимус). В ходе исследования не было обнаружено различий в частоте тромбоза стента или развития MACE между изучаемыми стентами в течение 2 лет после ЧКВ. Однако сообщалось о значительно более низкой частоте повторных вмешательств на стентированных сегментах артерий в группе пациентов с имплантированными DES с двойным лекарственным нанесением, чем в группе пациентов с имплантированными монопокрытыми стентами [85].

Другое проспективное многоцентровое исследование, проведенное Cha J. J. и соавт. также было посвящено исследованию эффективности применения стент-систем, покрытых двумя лекарственными препаратами: цилостазолом и паклитакселом. Цилостазол – это антиагрегантный препарат, действие которого аналогично действию тиклопидина и клопидогреля. Комбинированное применение цилостазола и аспирина или клопидогреля позволяет предотвратить тромбоз имплантированного стента в разные сроки после его установки. Кроме того, цилостазол, являясь ингибитором фосфодиэстеразы III, обладает антипролиферативным действием, которое выражается в уменьшении гиперплазии интимы у пациентов после имплантации BMS и DES [86].

В итоге, стент-системы, покрытые двумя препаратами, воздействующими на различные стадии развития рестеноза, показали более высокую эффективность в предотвращении рестеноза в сроках до 1 года и более после ЧКВ.

Современная научная мысль в этом направлении не остановила свое движение и были разработаны специальные стенты – скаффолды, полностью биodeградируемые внутрисосудистые каркасы, а также стенты на основе магниевых сплавов, полностью растворяющиеся в просвете артерии в течение года. Не менее перспективными являются разработки стент-систем, покрытых диоксидом титана. Junkar I. и соавт. в своем исследовании сообщают, что обработанная плазмой  $TiO_2$  поверхность внутрисосудистого стента обладает уникальными свойствами, значительно снижает адгезию тромбоцитов к поверхности стента, уменьшает пролиферативный ответ ГМК артериальной стенки. В результате такой разработки может быть создано новое поколение

покрытий сосудистых стентов, позволяющих предотвратить адгезию форменных элементов крови на поверхности стента, его тромбоз, а в отдаленном периоде – рестеноз [87]. Клинические испытания на безопасность и эффективность этих устройств сейчас продолжаются.

Не меньший интерес представляют собой методы профилактики рестенозов с применением возможностей генной инженерии. Исследование Hong S.J. и соавт. показало, что, циркулирующая микроРНК-24 была аберрантно снижена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с чрезмерной неоинтимальной гиперплазией; следовательно, модуляция экспрессии микроРНК-24 с помощью фармакологического подхода, такого, как пиоглитазон, оказывает сильное подавляющее влияние на неоинтимальную пролиферацию у данных пациентов. Циркулирующая микроРНК-24 может быть использована в качестве потенциального нового биомаркера для прогнозирования чрезмерной неоинтимальной гиперплазии у пациентов с диабетом 2 типа после имплантации коронарного стента [88].

Не менее интересные данные получены в ходе исследования *in vivo* Ling-Yi Cheng и соавт. в 2020 году в Национальном университете Ян-Минг, Тайвань. В ходе научной работы, авторами был разработан специальный генетический комплекс PEI-Au/CHC/phEGR1-РКСδ, ингибирующий активность поврежденных ГМК. Уникальность исследования, в отличие от проведенных ранее, заключается в том, что авторы не использовали химиотерапевтических агентов для подавления пролиферации ГМК, а применили метод локальной генной терапии путем нанесения комплекса PEI-Au/CHC/phEGR1-РКСδ с матрицей из целлюлозы на дилатационный баллон, с помощью которого осуществлялась импрегнация материала в сосудистую стенку в зоне стентирования. В результате были получены предварительные данные, свидетельствующие о значительной эффективности генетического комплекса на ингибирование, пролиферацию и миграцию поврежденных ГМК. Тогда как сопутствующего влияния на здоровые ГМК выявлено не было [89].

С целью предотвращения формирования тромба на участке поврежденной артериальной стенки и, как следствие, первичного рестенозирования эффективно применяют антикоагулянтную и антиагрегантную терапию [32,90–92]. В различных многоцентровых исследованиях показана достоверная эффективность двойной антиагрегантной терапии с применением аспирина и клопидогрела с целью профилактики ранних тромбозов и развития рестенозов в поздних сроках [31,32,91]. Была также рекомендована продолжительность двойной антиагрегантной терапии в течение 12 месяцев после интервенционного вмешательства, хотя отдельные исследования показывают сопоставимую эффективность при менее длительном применении такой комбинации. Особенно актуальным вопрос продолжительности двойной терапии стал в последние годы. Ряд производителей стент-систем заявляют о завершенных клинических исследованиях, позволяющих рекомендовать отмену двойной терапии уже через шесть месяцев после стентирования [92,93].

Исследование эффекта приема антилипидемических препаратов в профилактике in-stent рестеноза дали не менее обнадеживающие результаты.

Так исследование, проведенное Gan J. и соавт., впервые продемонстрировало способность розувастатина к ингибированию фактора роста тромбоцитов наряду с пролиферацией и миграцией ГМК [3,94].

Терапия статинами после ЧКВ, направленная на снижение уровня ЛПНП, благоприятно сказывается на уменьшении неоинтимальной гиперплазии. Рассмотренное ранее исследование показало, что уровень ЛПНП у пациентов имеет прямую корреляцию с развитием рестеноза. Достоверно доказано, что после ЧКВ требуется назначение пероральных гиполипидемических препаратов длительного действия, а уровень ЛПНП должен быть ниже 1,9 ммоль/л [95].

В метаанализе Liu J. и соавт. были получены данные об эффективности применения препарата «пробукол». Он значительно уменьшал риск возникновения рестеноза и позднюю потерю просвета после наблюдения через 3-6 месяцев у пациентов, перенесших ЧКВ, по сравнению с пациентами, которые не получали никаких гиполипидемических препаратов. Более того, лечение препаратом «пробукол» снижало частоту МАСЕ и, вероятно, увеличивало длительную выживаемость после ЧКВ [96].

Также известно, что изменение образа жизни, направленное на отказ от курения, профилактику гиподинамии и коррекцию диеты – достоверно снижают процент развития рестенозов в отдаленном периоде.

Однако полностью предотвратить процессы неоинтимальной гиперплазии после эндоваскулярного стентирования не позволяет ни один из предложенных методов воздействия на звенья патогенетической цепи развития рестеноза. Такие методы лишь снижают частоту развития этого осложнения [3].

## **1.6 Лечение in-stent рестенозов**

Как известно, восстановление просвета повторно стенозированным сосудом в зоне предшествующего стентирования сопряжено со значительными техническими трудностями и низким уровнем непосредственного успеха вмешательства. Интервенционная кардиология на сегодняшний день имеет в своем арсенале различные методы лечения рестенозов коронарных артерий. Используют такие методы повторной реваскуляризации, как баллонная ангиопластика, имплантация BMS, внутрисосудистая брахитерапия, ротационная дезоблитерация, имплантация DES или DCB. При этом, имплантация DES и ангиопластика с применением DCB превосходят по эффективности другие стратегии. Последнее европейское руководство по реваскуляризации миокарда рекомендует имплантацию DES и ангиопластику с применением DCB для лечения рестенозов (класс доказательности I, уровень A) [31].

В метаанализе, включавшем 6 РКИ с участием 1 134 пациентов, была проведена сравнительная оценка эффективности применения баллонов с лекарственным покрытием со стентами, покрытыми эверолимусом (EES) у пациентов с рестенозами коронарных артерий после имплантации DES и BMS.

Проведенный метаанализ показал высокую эффективность DCB и EES у данной категории пациентов. Следует отметить, что использование DCB имело сопоставимые ангиографические результаты по сравнению с EES у пациентов с рестенозом ранее имплантированных BMS. Однако, для пациентов с рестенозом имплантированных DES, применение DCB уступало по эффективности EES как по ангиографическим, так и по клиническим результатам лечения [82].

### **1.7 Выводы по обзору литературы**

На сегодняшний день опубликовано множество научных работ, направленных на изучение проблемы рестеноза коронарных артерий. В целом, проблема рестеноза коронарных артерий остается нерешенной, поскольку большинство работ в этом направлении посвящено вопросу выбора метода реваскуляризации, а не вопросам профилактики развития рестеноза, отсутствует четкая «иерархия» факторов риска развития рестеноза после эндоваскулярного стентирования. В связи с этим дальнейшие научные разработки в этом направлении будут иметь особую актуальность и позволят выполнить не только оценку степени влияния отдельных факторов риска и их комбинаций на развитие рестеноза коронарных артерий, но и разработать рекомендации по отбору пациентов с высоким риском рестеноза для своевременного определения показаний к повторной коронарографии и реваскуляризации [3].

## **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Общая характеристика**

Данное исследование не противоречит принципам Хельсинкской декларации. Перед началом его проведения было получено одобрение локальной этической комиссии НАО «Медицинский университет Астана» (Приложение А).

Для решения поставленных задач в основу проведенного ретроспективного обсервационного аналитического исследования «случай-контроль» были положены данные 392 пациентов, получавших лечение в условиях НАО «Национальный научный кардиохирургический центр» г. Нур-Султан за период с января 2018 по декабрь 2020 года.

Критерии включения: пациенты с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца» в форме стабильной стенокардии напряжения и покоя, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда и ишемической кардиомиопатии, подвергнутые в анамнезе коронарному стентированию в различные сроки наблюдения после вмешательства.

Критерии исключения: повторная коронарография, выполненная менее, чем за 9 месяцев после стентирования коронарных артерий, пациенты с имплантированными непокрытыми голометаллическими стентами и пациенты с выявленными злокачественными новообразованиями.

Степень тяжести стабильной стенокардии оценивалась по классификации Канадского кардиоваскулярного общества (CCS), нестабильной стенокардии – по классификации Braunwald, недостаточность кровообращения – по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), артериальную гипертензию классифицировали по уровню повышения артериального давления в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения и Европейских рекомендаций 2018 года по лечению больных с АГ (ESC).

На начальном этапе из 4 350 пациентов, получивших лечение в условиях отделения интервенционной кардиологии НАО «Национальный научный кардиохирургический центр» за указанный календарный период, производился отбор участников исследования, соответствовавших критериям включения. С целью уменьшения случайной вариабельности и увеличению статистической мощности все пациенты, подвергнутые в ходе исследования углубленному анализу, были разделены на две группы в соотношении 1:1, сопоставимые по поло-возрастным характеристикам и наличию сопутствующих заболеваний.

В первую группу – «случай» вошли пациенты с выявленным рестенозом в просвете стента – 196 пациентов. Вторая группа – «контроль» включила в себя 196 пациентов без признаков повторного сужения в зоне предшествующего стентирования.

На 38% выборка представлена жителями г. Нур-Султан и Акмолинской области и на 62% жителями других регионов Республики Казахстан.

Контингент пациентов был представлен лицами молодого, среднего, пожилого и старческого возраста. Возраст пациентов 1 группы варьировал от 32

до 88 лет и в среднем составил  $61,69 \pm 8,848$ . Возраст пациентов 2 группы варьировал от 37 до 84 лет и в среднем составил  $63,04 \pm 9,320$  (рисунок 2).

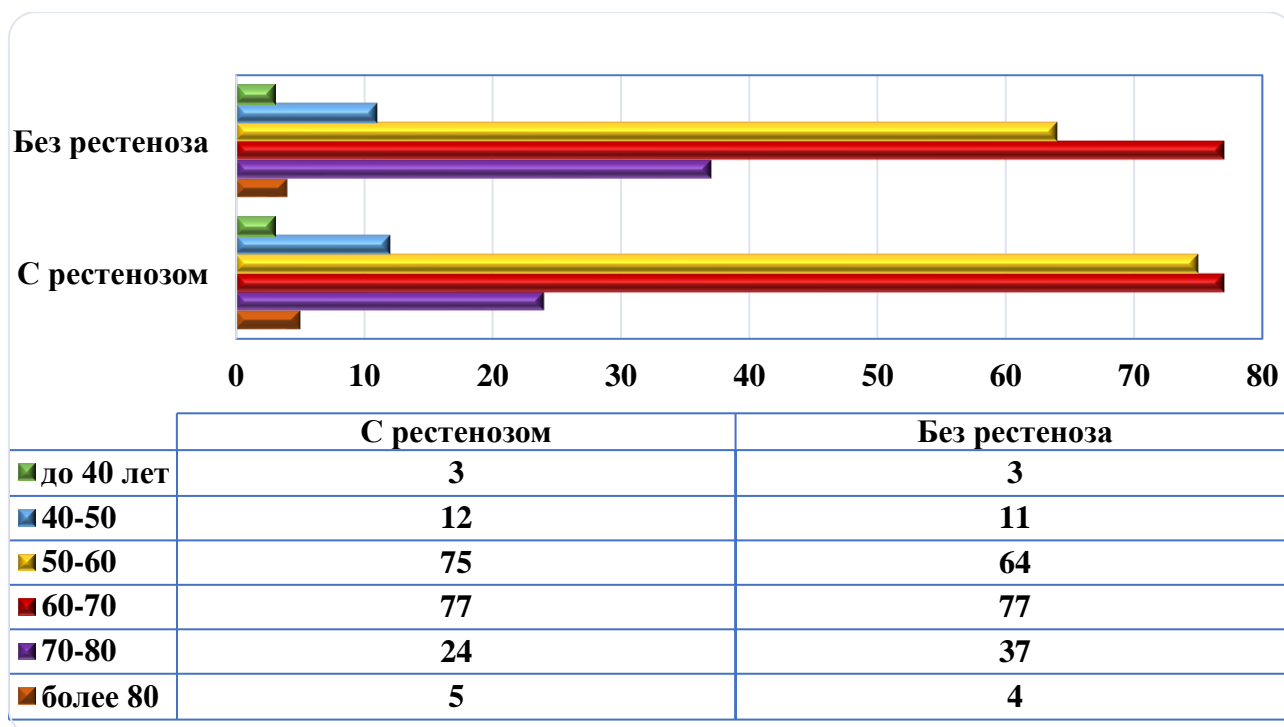


Рисунок 2 – Распределение пациентов в зависимости от возраста

В соответствии с данными, отображенными на рисунке 2, наибольшее количество пациентов в обеих группах пришлось на возрастной диапазон 50-60 и 60-70 лет.

Подавляющее большинство пациентов в обеих группах были представлены мужчинами: 153 (78,1%) в 1 группе и 144 (73,5%) во 2 группе. Соотношение мужчин и женщин в исследуемых группах представлено на рисунке 3.

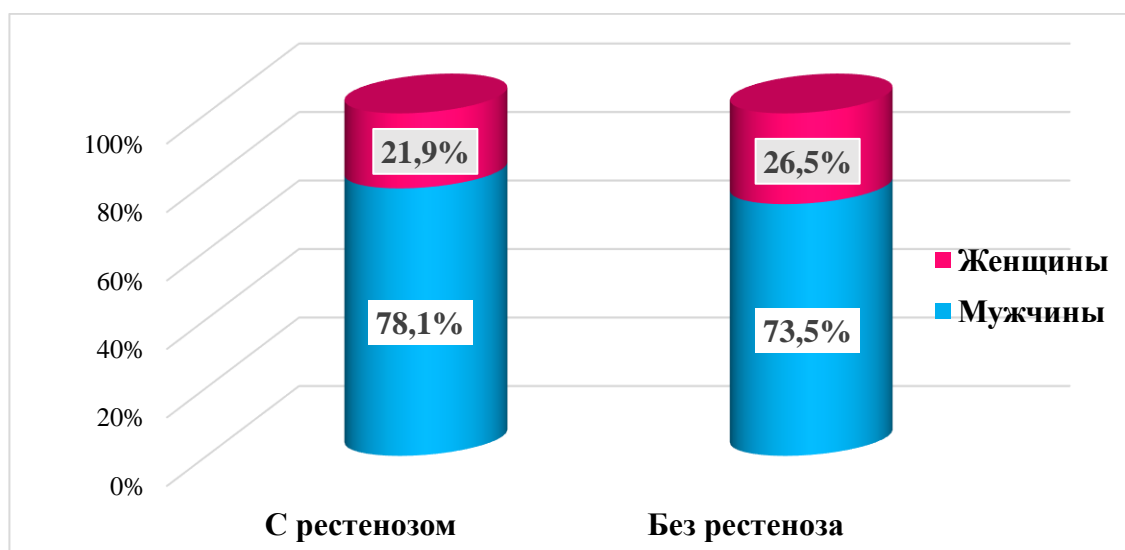


Рисунок 3 – Распределение пациентов по половой принадлежности

В обеих группах соотношение представителей коренной и европеоидной расы составили 3:1 (таблица 3).

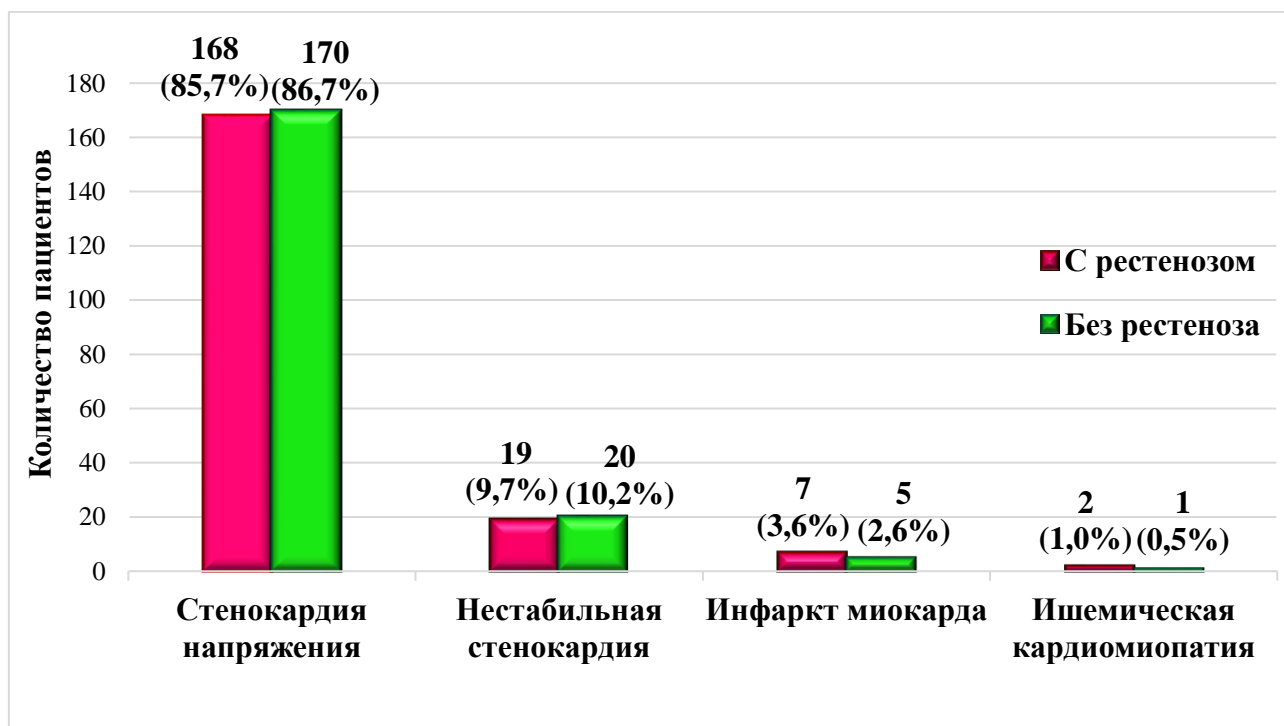
Таблица 3 – Основные характеристики групп

Характеристика/ показатель	Все пациенты n=392	Группа с рестенозом n=196	Группа без рестеноза n=196	p
Средний возраст, лет	62,36±9,101	61,69±8,848	63,04±9,320	0,145
Пол мужчины/женщины, n (%)	297/95 (75,8/24,2)	153/43 (78,1/21,9)	144/52 (73,5/26,5)	0,289
Представители коренной национальности/ европеоидной расы, n (%)	290/102 (74/26)	145/51 (74/26)	145/51 (74/26)	1,0

Статистически значимых различий между группами пациентов по возрасту ( $p=0,145$ ), полу ( $p=0,289$ ) и национальному признаку ( $p=1,0$ ) не обнаружено.

Среди 392 пациентов выборки большинство находились на стационарном лечении со стабильной стенокардией напряжения 338 (86,2%). С диагнозом нестабильная стенокардия было 39 (10,0%) пациента, с инфарктом миокарда – 12 (3,0%) и с ишемической кардиомиопатией – 3 (0,8%) пациента.

В разрезе двух групп данные представлены на рисунке 4.



Примечание – \* $p=0,769$ ; \*\* $p=0,866$ ; \*\*\* $p=0,769$ ; \*\*\*\* $p=1,000$

Рисунок 4 – Клинический диагноз при поступлении

Статистически значимых различий по клиническому диагнозу между сравниваемыми группами пациентов также не было обнаружено ( $p=0,870$ ).

Наиболее часто встречающимися факторами риска развития ИБС и сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2 типа. Указанные характеристики по группам представлены в таблице 4 и на рисунке 5.

Таблица 4 – Структура сопутствующей патологии

Характеристика/ показатель	Все пациенты n=392	Группа с рестенозом n=196	Группа без рестеноза n=196	p
Артериальная гипертензия, n (%)	362 (92,3)	180 (91,8)	182 (92,9)	0,704
Избыточная масса тела, n (%)	177 (45,2)	88 (44,9)	89 (45,4)	0,839
Ожирение, n (%)	167 (42,6)	86 (43,9)	81 (41,3)	0,610
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	22 (5,6)	13 (6,6)	9 (4,6)	0,380
СД 2 типа, n (%)	130 (33,2)	69 (35,2)	61 (31,1)	0,391

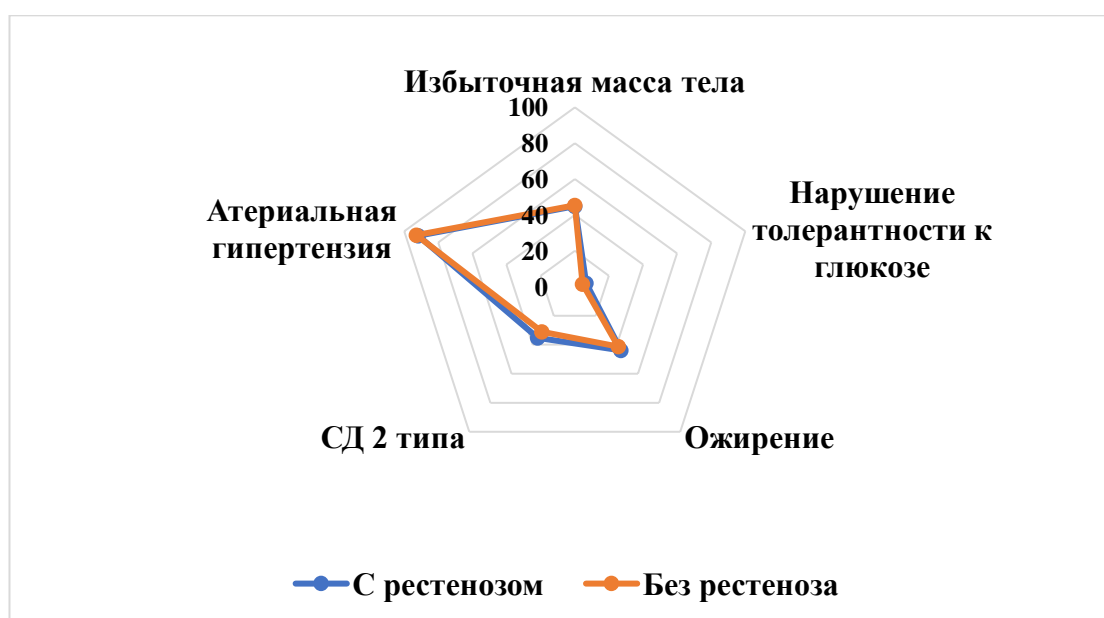


Рисунок 5 – Структура сопутствующей патологии, %

Статистически значимых различий между группами пациентов по наличию артериальной гипертензии ( $p=0,704$ ), избыточной массы тела



( $p=0,839$ ), ожирения ( $p=0,610$ ), нарушения толерантности к глюкозе ( $p=0,380$ ), и сахарного диабета 2 типа ( $p=0,391$ ) также обнаружено не было.

Исходя из сравнения исследуемых групп пациентов по возрасту, полу, этнической принадлежности, клиническому диагнозу, наиболее часто встречающимся факторам риска развития ИБС и сопутствующим заболеваниям можно судить об их сопоставимости по основным признакам.

## **2.2 Методы исследования**

За период нахождения в стационаре все пациенты в полной мере прошли стандартный объем исследований, принятый в НАО «Национальный научный кардиохирургический центр» г. Нур-Султан в соответствии с протоколами диагностики и лечения МЗ РК, который включал в себя сбор жалоб, анамнеза, объективного осмотра, лабораторные и инструментальные методы исследования.

В группах пациентов с рестенозом и без рестеноза проводилось изучение и сравнение:

- данных опроса и осмотра пациентов;
- этнической принадлежности;
- антропометрических показателей (индекс массы тела, окружность талии);
- общеклинических методов исследования: данные общего анализа крови (ОАК), количество и соотношение нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС), тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (ТЛС) и соотношение уровня моноцитов к липопротеидам высокой плотности, параметры анализов мочи, коагулограммы, биохимического исследования крови (глюкоза, гликозилированный гемоглобин, липидный спектр, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, СРБ, фибриноген), электролиты крови (натрий, калий, кальций);
- данные инструментальных методов исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД, ХМ ЭКГ, УЗДГ брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, тест шестиминутной ходьбы;
- данные цифровой коронарографии;
- данные параметров интраоперационного периода: объем оперативного вмешательства, тип использованного коронарного стента, степень стеноза.

### *Клинические данные пациентов*

Подавляющее большинство пациентов в обеих группах одинаково предъявляли жалобы на давящие, жгучие боли за грудиной, дискомфорт в грудной клетке, одышку при физической нагрузке, общую слабость.

Касательно анамнеза заболевания и жизни, особое внимание уделялось длительности ИБС, наличию перенесенного в прошлом инфаркта миокарда, количеству оперативных вмешательств по поводу коронарного стентирования, сроку с момента ЧКВ и до выявления рестеноза, возникновению данного

ухудшения состояния, имеющимся сопутствующим заболеваниям, отягощенной наследственности и курению.

Отягощенный семейный анамнез о возможных ранних сердечно-сосудистых заболеваниях учитывался при их наличии у родственников I степени мужского пола до 55 лет, женского пола до 65 лет.

Курильщиками считали лиц, курившими на момент установки стента или начавшими курить позже.

Изучался лекарственный анамнез пациентов.

Из данных объективного осмотра подробно изучались наличие нарушений ритма сердца, уровень артериального давления, признаки застоя в малом и большом кругах кровообращения, антропометрические данные (объем талии и индекс массы тела).

Оценка индекса массы тела производилась по критериям ВОЗ. Масса тела считалась избыточной при ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, ожирение – при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Развернутый общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора, общий анализ мочи, электрокардиографическое и эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование брахиоцефальных и периферических сосудов нижних конечностей выполнялись всем пациентам при поступлении в стационар. Суточное мониторирование артериального давления, холтеровское мониторирование ЭКГ, тест шестиминутной ходьбы – по показаниям.

В течение 1-3 дней после поступления в стационар всем пациентам производилось ангиографическое исследование коронарных сосудов.

Коронароангиография выполнялась в условиях рентгеноперационной, оснащенной специализированным рентгенангиографическим оборудованием, под местной анестезией Sol. Novocaini 0,5% путем пункции и катетеризации лучевой или бедренной артерии по методике Seldinger. После катетеризации артерии доступа выполнялась селективная, последовательная интубация устья левой и правой коронарной артерии при помощи моделированных катетеров (Judkins Left, Judkins Right, Amplatz) в зависимости от анатомической конфигурации корня аорты. Интракоронарно вводили рентгенконтрастное вещество. Съемку кинопетли выполняли со скоростью 10-15 кадров в секунду в режиме Digital Radiography. В ходе вмешательства определялся тип коронарного кровотока, диаметр артерий, степень и протяженность атеросклеротического поражения и стенозирования коронарных артерий, количество установленных стентов, их проходимость, локализацию и степень рестеноза при его развитии. Ангиографически рестеноз определялся как сужение диаметра коронарной артерии в месте стентирования  $\geq 50\%$  [29].

### **2.3 Статистический анализ данных**

В ходе проведенного исследования была проанализирована выборка объемом 392 пациента. Для сравнения были отобраны переменные, данные о которых имелись у всех изучаемых пациентов. В итоге данного отбора каждый

случай включил 73 переменных, из которых 17 были качественными и 56 – количественными, непрерывными.

Были выдвинуты две гипотезы:

**Нулевая гипотеза ( $H_0$ ):** статистически значимые различия между группами пациентов с рестенозом и без рестеноза коронарных артерий в изучаемой выборке отсутствуют.

**Альтернативная гипотеза ( $H_1$ ):** существуют статистически значимые различия между группами пациентов с рестенозом и без рестеноза коронарных артерий в изучаемой выборке.

Для данного исследования выбран уровень статистической значимости  $\alpha \leq 0,05$  (5%).

При полученном уровне  $p\text{-value} \leq 0,05$  для всех видов данных нулевая гипотеза отклонялась.

На первом этапе статистического анализа была произведена проверка количественных признаков на нормальность распределения в каждой группе пациентов с использованием критерия Колмагорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov test) и графического построения гистограмм и диаграмм нормального распределения (P-P-нормальный вероятностный график и график Q-Q в форме диаграммы рассеяния). Изучаемые признаки имели как нормальное (гауссовское), так и отличное от нормального (негауссовское) распределение, поэтому в дальнейшем использовались как параметрические, так и непараметрические методы сравнения двух независимых выборок.

В зависимости от распределения для оценки значимости различий между количественными показателями применяли критерий t-Стьюдента для независимых выборок (Student's t-test) и U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Результаты анализа представляли в виде средних значений и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении и в виде медианы и межквартильного размаха ( $Me [Q1; Q3]$ ) при распределении отличного от нормального.

Для сравнения качественных показателей использовался критерий Хи-квадрат Пирсона (Pearson's chi-square test). В случае ожидаемого явления в пределах от 5 до 9 хотя бы в одной ячейке четырехпольной таблицы, критерий Хи-квадрат рассчитывался с поправкой Йейтса (Yates's continuity correction). Если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление было меньше 5, то для анализа использовался точный критерий Фишера (Fisher's Exact test).

Для оценки силы связи между возможными предикторами и развитием рестеноза применялся корреляционный анализ при помощи критериев Спирмена (Spearman's correlation coefficient,  $r_s$ ), фи (Phi,  $\phi$ ) и V Крамера (Cramer's V). Интерпретация полученных значений критериев фи и V Крамера проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker, при которых связь  $< 0,1$  считается несущественной, от 0,1 до  $< 0,2$  – слабой, от 0,2 до  $< 0,4$  – средней, от 0,4 до  $< 0,6$  – относительно сильной, от 0,6 до  $< 0,8$  – сильной и от 0,8 до 1,0 – очень сильной. Коэффициент корреляции Спирмена равный 0 свидетельствует об отсутствии

связи между признаками, до  $<0,5$  – о слабой связи, от  $0,5$  до  $<0,7$  – о средней и от  $0,7$  до  $1,0$  – сильной связи.

Также с целью количественной оценки тесноты связи вычислялось отношение шансов (OR, odds ratio).

Для прогнозирования развития рестеноза у пациентов с ИБС, подвергшихся стентированию коронарных артерий, применялся метод бинарной логистической регрессии с созданием уравнения. Для оценки его качества произведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), с расчетом порога отсечения (cut-off value) и оценкой площади под кривой (AUC, Area Under Curve).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2019, SPSS for Windows (v.27,0), Statgraphics centurion 18.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Характеристики предикторов повторного сужения стентированной коронарной артерии

В ходе анализа полученных данных, обращают на себя внимание ряд показателей, на каждом из которых остановимся подробнее.

Проведен сравнительный анализ двух групп на связь между функциональным классом стабильной стенокардии и наличием рестеноза (таблица 5).

Таблица 5 – Функциональные классы стабильной стенокардии

Функциональный класс стабильной стенокардии	Все пациенты n=338	Группа с рестенозом n=168	Группа без рестеноза n=170	p
I-II ФК, n (%)	269 (79,6)	125 (74,4)	144 (84,7)	0,019
III ФК, n (%)	69 (20,4)	43 (25,6)	26 (15,3)	

Число пациентов со стабильной стенокардией I ФК в группе рестеноза составило 4 пациента, в группе без рестеноза – 2. Учитывая, что ожидаемое число пациентов составило менее 5 в 33,3% ячеек, для нахождения статистически значимых различий между группами – I и II ФК были объединены. У пациентов с рестенозом чаще наблюдался III ФК стенокардии, по сравнению с группой без рестеноза. Наблюдаемая разница является статистически значимой ( $p=0,019$ ) (рисунок 6).

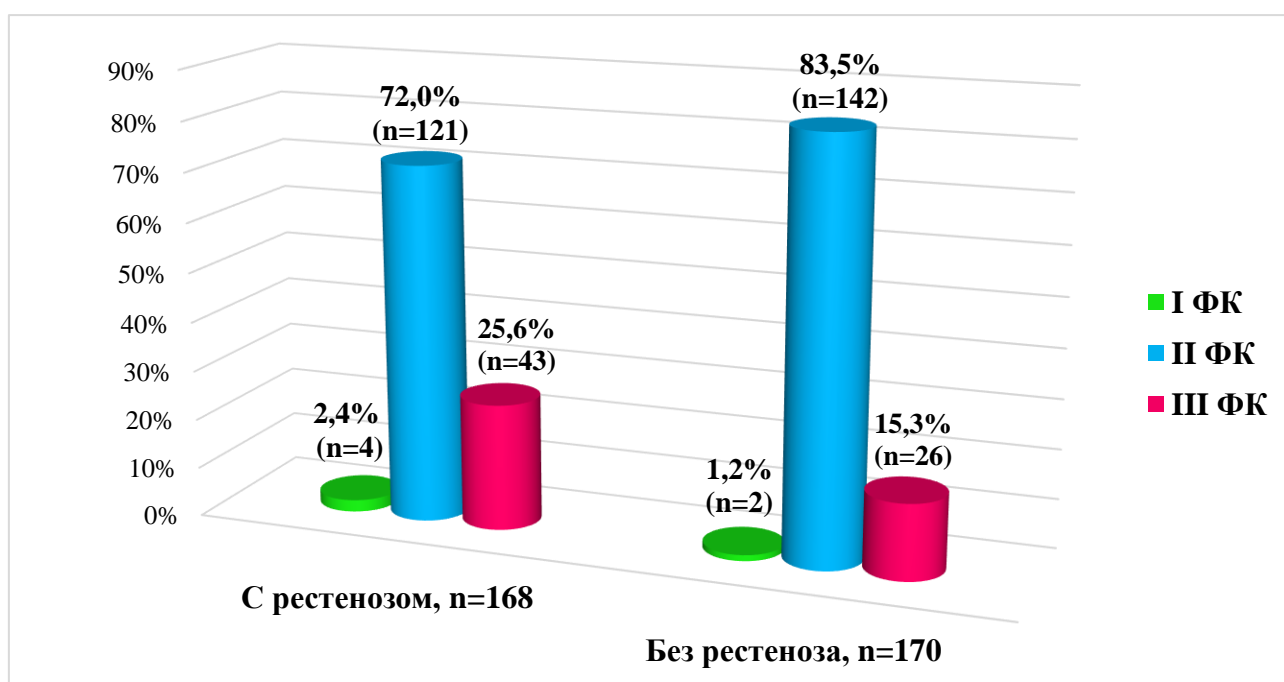


Рисунок 6 – Функциональные классы стабильной стенокардии

Из 19 пациентов группы рестеноза с нестабильной стенокардией IV класса был 1 пациент (5,3%), 2В класса – 5 пациентов (26,3%), 3В класса – 13 (68,4%) пациентов. В группе без рестеноза из 20 пациентов – IV и 2В классов по 3 пациента (15% и 15%), 3В класса – 14 (70%) ( $p=0,714$ ).

Изучена связь между функциональным классом хронической сердечной недостаточности и наличием рестеноза (таблица 6, рисунок 7). Исследование показало, что существует статистически значимая разница между группами по функциональным классам сердечной недостаточности ( $p=0,029$ ).

Таблица 6 – Функциональные классы хронической сердечной недостаточности

Функциональный класс ХСН	Все пациенты n=392	Группа с рестенозом n=196	Группа без рестеноза n=196	p
I ФК, n (%)	124 (31,6)	64 (32,7)	60 (30,6)	0,029
II ФК, n (%)	237 (60,5)	109 (55,6)	128 (65,3)	
III ФК, n (%)	28 (7,1)	21 (10,7)	7 (3,6)	
IV ФК, n (%)	3 (0,8)	2 (1,0)	1 (0,5)	

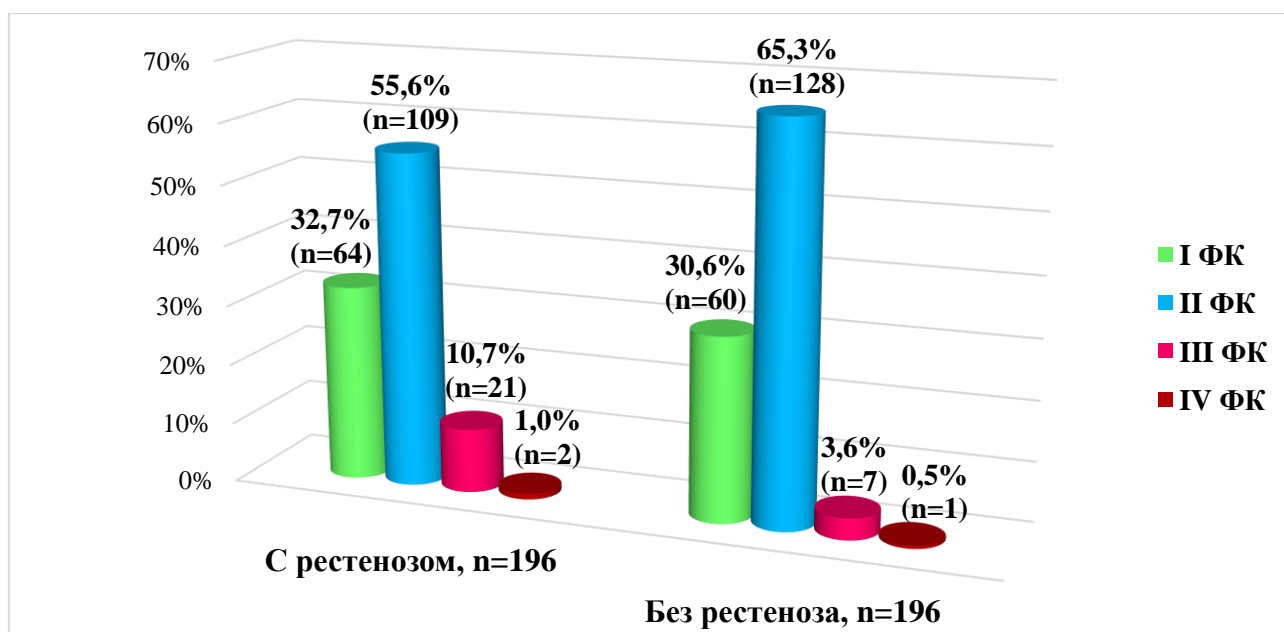


Рисунок 7 – Функциональные классы хронической сердечной недостаточности

Далее был проведен сравнительный анализ в обеих группах на предмет соответствия степеней артериальной гипертензии (таблица 7). Среди всех пациентов выборки АГ выявлена у 362 (92,3%) человек.

Таблица 7 – Степень артериальной гипертензии

Степень артериальной гипертензии	Все пациенты n=362	Группа с рестенозом n=180	Группа без рестеноза n=182	p
АГ I степени, n (%)	18 (5,0)	10 (5,6)	8 (4,4)	0,249
АГ II степени, n (%)	69 (19,0)	40 (22,2)	29 (15,9)	
АГ III степени, n (%)	275 (76,0)	130 (72,2)	145 (79,7)	

Проведенный анализ в обеих группах не выявил статистически значимых различий по степеням артериальной гипертензии ( $p=0,249$ ).

При изучении длительности заболевания ИБС получены статистически значимые различия между группами ( $p=0,001$ ) (таблица 8, рисунок 8). Пациенты с более длительным анамнезом ИБС больше подвержены рестенозированию коронарных артерий. В группе рестеноза инфаркт миокарда перенесли 125 пациентов (63,8%), а в группе без рестеноза 96 (49,0%) (таблица 8, рисунок 9). В результате проведенного анализа была подтверждена связь между наличием инфаркта миокарда в анамнезе и наличием рестеноза ( $p=0,003$ ). Отношение шансов исследуемого фактора составило 1,834 (95% CI: 1,224-2,747,  $p=0,003$ ), следовательно наличие инфаркта миокарда в анамнезе повышает шанс развития рестеноза в 1,8 раз.

Среди 392 пациентов факт курения на момент установки стента или позже выявлено у 71 участника исследования, среди которых только 1 женщина. Отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям также чаще наблюдался у мужчин – 43 из 59 (73,0%). Статистически значимых различий между группами с рестенозом коронарных артерий и без рестеноза по наличию курения ( $p=0,694$ ) и отягощенной наследственности по ССЗ ( $p=0,672$ ) не выявлено (таблица 8).

Таблица 8 – Анамнестические данные

Характеристика/ показатель	Все пациенты n=392	Группа с рестенозом n=196	Группа без рестеноза n=196	p
Коронарный анамнез, месяцы	60,0 (35,3-108,0)	72,0 (36,0-108,0)	48,0 (24,0-84,0)	0,001
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	221 (56,4)	125 (63,8)	96 (49,0)	0,003
Курение, n (%)	71 (18,1)	37 (18,9)	34 (17,3)	0,694
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	59 (15,1)	31 (15,8)	28 (14,3)	0,672

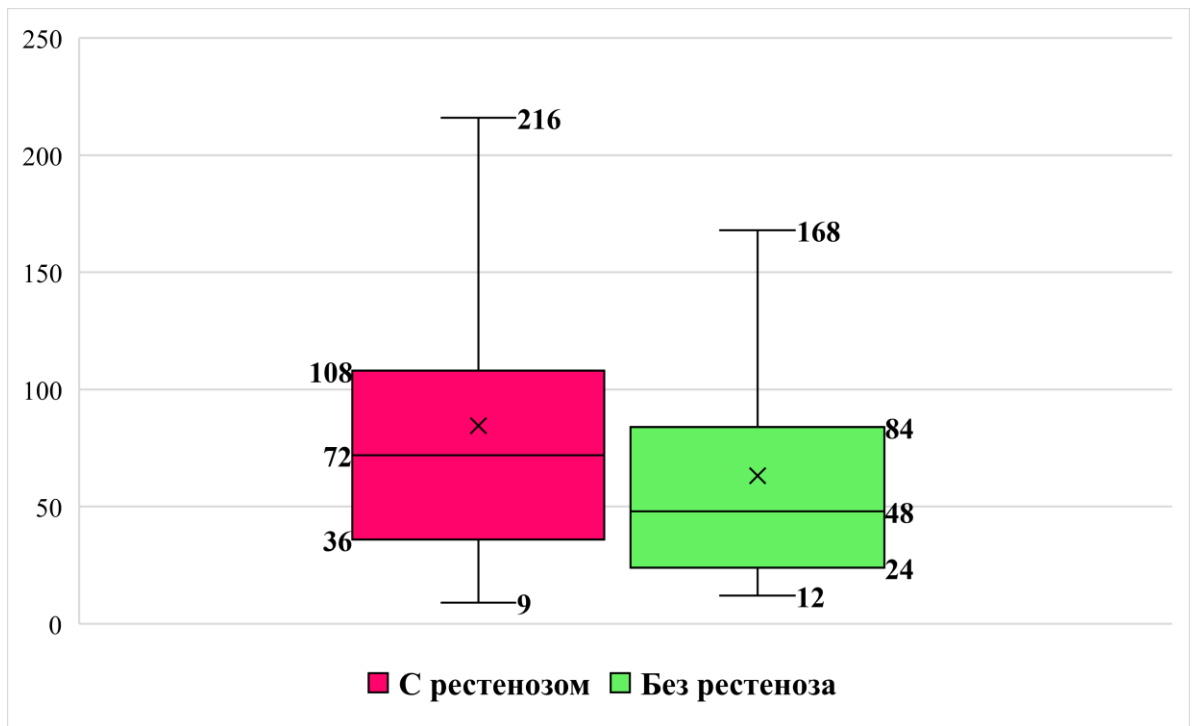


Рисунок 8 – Длительность коронарного анамнеза, месяцы

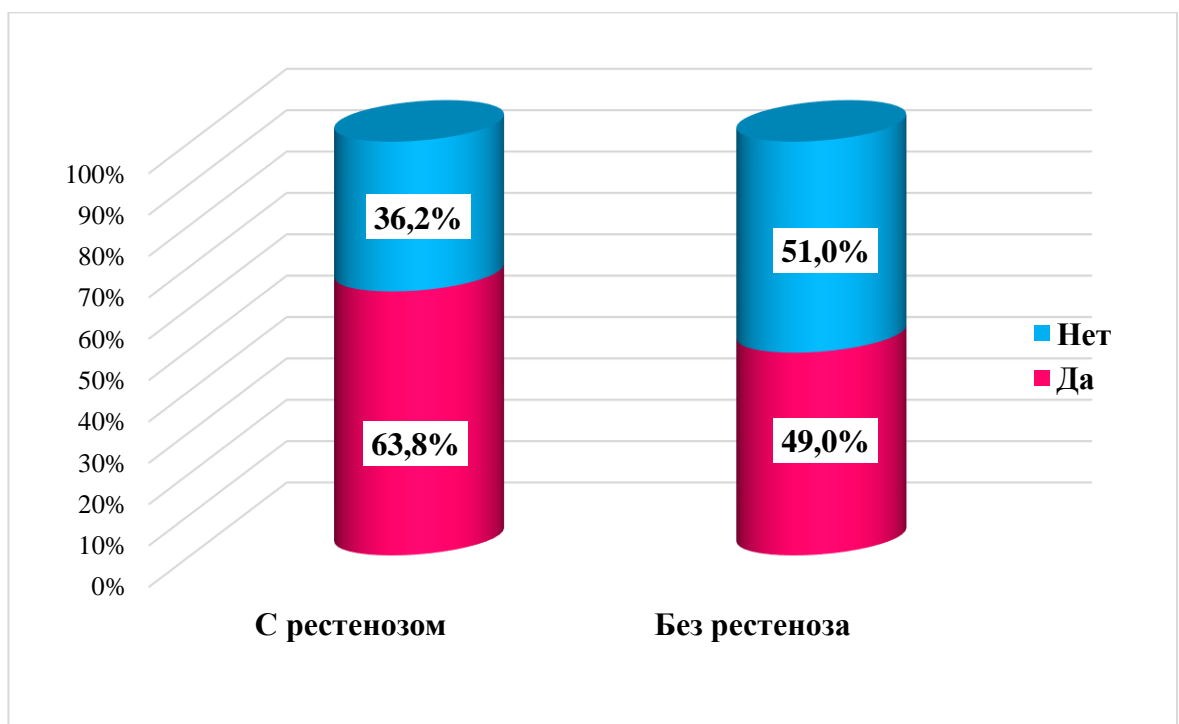


Рисунок 9 – Наличие перенесенного инфаркта миокарда

Как уже говорилось выше, одним из важных факторов развития рестеноза принято считать ожирение. В исследуемых группах мы сравнили объем талии, индекс массы тела и степень ожирения между группами (таблица 9, таблица 10).



Таблица 9 – Антропометрические характеристики

Характеристика/ показатель	Все пациенты n=392	Группа с рестенозом n=196	Группа без рестеноза n=196	p
Объем талии, n (%)	102,0 (93,0-107,8)	103,0 (95,0-108,0)	100,0 (91,0-107,0)	0,031
Индекс массы тела, n (%)	29,29 (27,06-32,41)	29,36 (27,17-32,41)	29,20 (26,82-32,60)	0,725

Таблица 10 – Степень ожирения

Степень ожирения, n (%)	Все пациенты n=169	Группа с рестенозом n=88	Группа без рестеноза n=81	p
I степени	119 (70,4%)	62 (70,5%)	57 (70,4%)	0,981
II степени	34 (20,1%)	18 (20,5%)	16 (19,8%)	
III степени	16 (9,5%)	8 (9,1%)	8 (9,9%)	

Из перечисленных характеристик в результате проведенного анализа удалось установить статистически значимую разницу между группами только по объему талии ( $p=0,031$ ) (рисунок 10).

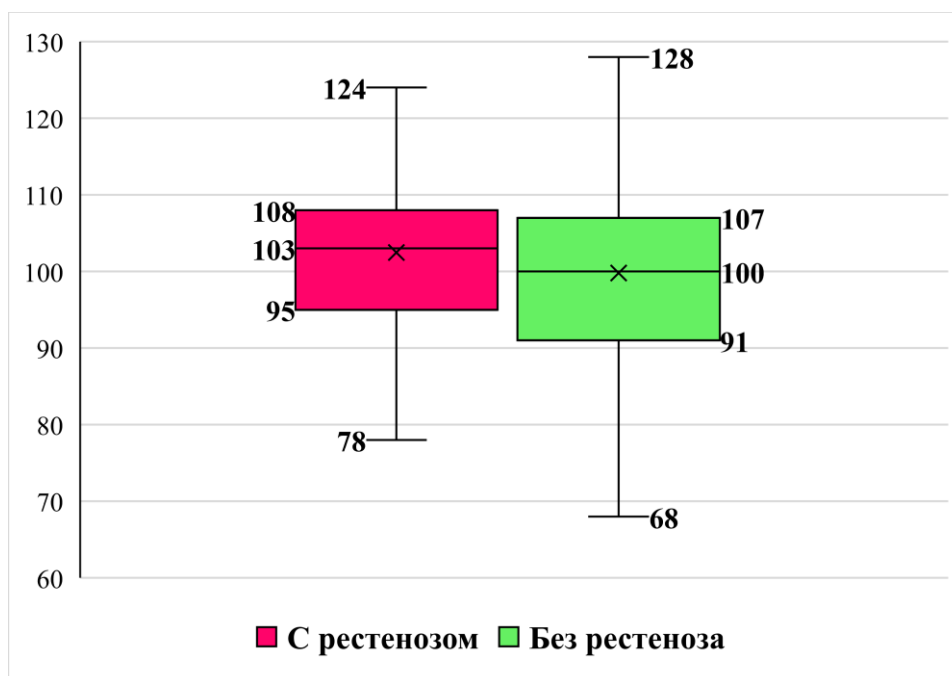


Рисунок 10 – Объем талии, см

Объем талии является фактором риска развития ССЗ. В группе с рестенозом среди 43 женщин у 37 (86,0%) объем талии превышал 88 см, в группе без

рестеноза среди 52 женщин этот показатель наблюдался у 41 (78,8%). Среди 153 мужчин в группе рестеноза отмечалось превышение объема талии более 102 см у 84 (54,9%), а в группе без рестеноза среди 144 мужчин у 65 (45,1%) (рисунок 11).

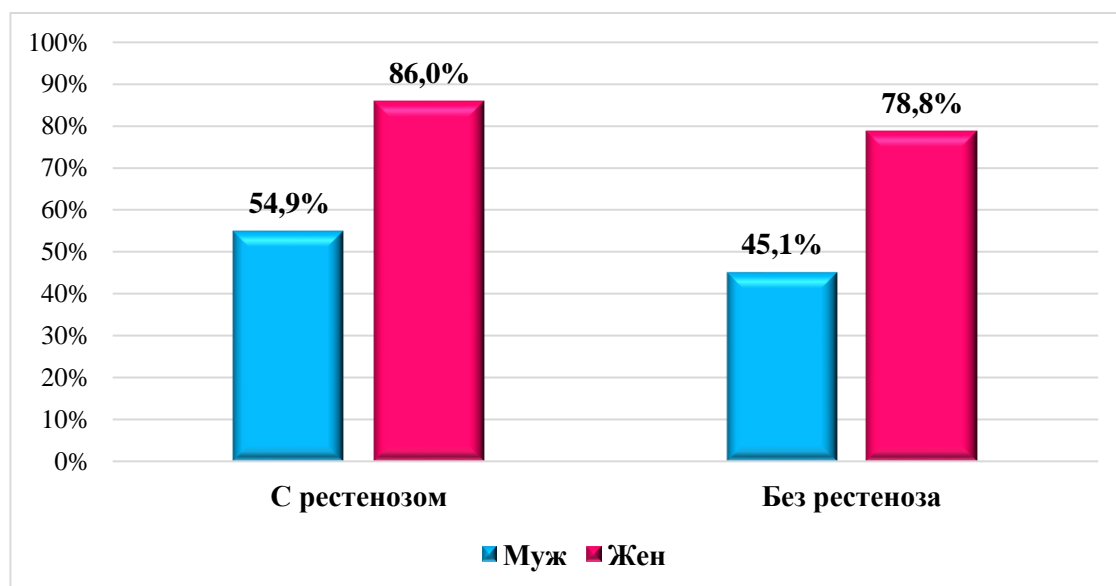


Рисунок 11 – Мужчины с объемом талии >102 см и женщины >88 см, %

Сравнительный анализ показал более высокую частоту встречаемости превышения объема талии среди женщин, чем среди лиц мужского пола в обеих исследуемых группах.

Проведено сравнение развернутого анализа крови, биохимических показателей, данных коагулограммы в исследуемых группах на предмет выявления статистически значимых различий (таблица 11).

Таблица 11 – Сводная таблица данных развернутого анализа крови, биохимических показателей и коагулограммы

Показатель	Все пациенты n=392	Группа с рестенозом n=196	Группа без рестеноза n=196	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,78±0,4979	4,84±0,5108	4,73±0,4786	0,018
Гемоглобин, г/л	140,0 (130,0-149,0)	141,0 (129,3-149,0)	139,0 (130,0-149,0)	0,782
Гематокрит, %	40,64±4,0692	40,74±4,1114	40,54±4,0346	0,626
Лейкоциты, $10^9/л$	6,37 (5,40-7,68)	6,24 (5,41-7,41)	6,40 (5,39-7,86)	0,203
Тромбоциты, $10^9/л$	228,0 (195,3-265,8)	227,0 (194,3-267,0)	229,5 (197,0-261,0)	0,853
MCV, фл	85,70 (82,33-88,9)	84,40 (81,93-89,0)	85,90 (82,79-88,9)	0,461
RDW-SD, фл	42,22±3,2671	42,32±3,2565	42,12±3,2829	0,550
RDW-CV, %	13,6 (13,1-14,4)	13,8 (13,1-14,6)	13,5 (13,0-14,0)	0,003

Продолжение таблицы 11

МСН, пг	29,45 (28,3-30,5)	29,25 (28,0-30,4)	29,6 (28,5-30,6)	0,121
МСНС, г/дл	34,14±1,3592	34,04±1,5554	34,23±1,1259	0,178
MPV, фл	10,39±1,1005	10,57±1,2055	10,20±0,9518	0,001
PDW, фл	11,70 (10,40-12,88)	12,00 (10,70-13,20)	11,40 (10,10-12,40)	<0,001
P-LCR, %	26,84±6,9390	27,32±6,8804	26,35±6,9813	0,170
Абс. Нейтрофилы, 10 <sup>3</sup> /л	3,85 (3,07-4,73)	3,93 (3,10-4,92)	3,78 (3,05-4,54)	0,176
Абс. Лимфоциты, 10 <sup>3</sup> /л	1,82±0,6006	1,81±0,6214	1,82±0,5805	0,819
Абс. Моноциты, 10 <sup>3</sup> /л	0,54 (0,43-0,64)	0,56 (0,45-0,64)	0,52 (0,42-0,63)	0,030
Абс. Эозинофилы, 10 <sup>6</sup> /л	0,14 (0,08-0,20)	0,14 (0,07-0,22)	0,13 (0,08-0,19)	0,859
Абс. Базофилы, 10 <sup>6</sup> /л	0,03 (0,02-0,04)	0,03 (0,02-0,04)	0,03 (0,02-0,04)	0,345
Нейтрофилы, %	60,95 (54,60-66,10)	61,20 (54,75-66,73)	60,50 (54,10-64,95)	0,176
Лимфоциты, %	27,84±7,5566	27,12±7,9865	28,57±7,0466	0,057
Моноциты, %	8,1 (7,0-9,7)	8,1 (7,1-9,9)	8,2 (6,9-9,7)	0,760
Эозинофилы, %	2,2 (1,3-3,1)	2,2 (1,2-3,3)	2,2 (1,3-3,0)	0,778
Базофилы, %	0,4 (0,3-0,6)	0,4 (0,3-0,6)	0,4 (0,3-0,6)	0,723
Глюкоза, мг/дл	101,29 (92,10-117,62)	103,66 (94,55-119,05)	99,59 (90,55-116,78)	0,02
Общий холестерин, ммоль/л	4,80±1,2830	4,56±1,3209	5,03±1,2004	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,27±1,1065	3,07±1,1663	3,46±1,0108	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,10 (0,94-1,33)	1,06 (0,91-1,19)	1,17 (0,96-1,41)	<0,001
Триглицериды, мг/дл	1,60 (1,07-2,27)	1,74 (1,02-2,40)	1,51 (1,10-2,12)	0,253
Индекс атерогенности	3,35±1,3910	3,38±1,3940	3,33±1,3911	0,711
Общий белок, г/дл	7,20 (6,82-7,51)	7,25 (6,92-7,54)	7,13 (6,76-7,45)	0,065
Мочевина, мг/дл	36,70 (31,01-45,55)	37,95 (31,43-45,37)	35,93 (30,61-45,70)	0,321
Креатинин, мг/дл	0,93 (0,83-1,07)	0,93 (0,84-1,11)	0,93 (0,83-1,06)	0,474
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	82,70±19,5707	3,38±1,3940	3,46±1,0108	0,997
Билирубин общий, мг/дл	0,63 (0,46-0,80)	0,62 (0,47-0,82)	0,63 (0,46-0,79)	0,867
Билирубин прямой, мг/дл	0,16 (0,12-0,22)	0,17 (0,12-0,22)	0,15 (0,12-0,22)	0,394
АЛТ, Ед/л	19,12 (14,92-27,48)	20,14 (15,72-28,50)	18,05 (13,61-27,07)	0,039
АСТ, Ед/л	20,65 (16,87-25,52)	21,25 (16,87-26,65)	19,67 (16,88-24,00)	0,124

Продолжение таблицы 11

Натрий, ммоль/л	140,0 (139,0-142,0)	140,0 (139,0-142,0)	141,0 (139,0-142,0)	0,878
Калий, ммоль/л	4,2 (4,0-4,5)	4,2 (4,0-4,5)	4,2 (4,0-4,4)	0,585
Кальций, ммоль/л	1,27 (1,24-1,31)	1,27 (1,24-1,31)	1,27 (1,24-1,31)	0,926
Протромбиновое время, сек	11,7 (11,1-12,5)	11,7 (11,0-12,5)	11,7 (11,1-12,4)	0,793
ПТИ, %	111,0 (97,13-123,70)	110,9 (96,53-123,85)	112,70 (97,13-123,50)	0,918
МНО	0,94 (0,90-1,03)	0,96 (0,90-1,03)	0,94 (0,90-1,02)	0,576
АЧТВ, сек	34,45 (31,30-39,50)	34,45 (31,43-40,23)	34,45 (31,23-39,20)	0,997
Фибриноген, г/л	3,11 (2,66-3,73)	3,07 (2,68-3,79)	3,19 (2,64-3,71)	0,651

В развернутом анализе крови выявлены статистически значимые различия по уровню эритроцитов ( $p=0,018$ ), коэффициенту вариации ширины распределения эритроцитов по объему (RDW-CV) ( $p=0,003$ ), среднему объему тромбоцитов (MPV) ( $p=0,001$ ), ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW) ( $p<0,001$ ) и абсолютному количеству моноцитов ( $p=0,030$ ) между исследуемыми группами. При этом уровень эритроцитов, RDW-CV, MPV и PDW были выше, а абсолютное количество моноцитов ниже в группе рестеноза. В биохимическом анализе крови установлены статистически значимые различия по уровню глюкозы ( $p=0,02$ ), общего холестерина ( $p<0,001$ ), ЛПНП ( $p=0,001$ ), ЛПВП ( $p<0,001$ ) и АЛТ ( $p=0,039$ ). При сравнении данных показателей было установлено, что уровень глюкозы и АЛТ был выше, а уровень общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП ниже в группе рестеноза.

Среди других показателей развернутого анализа крови, биохимических показателей и данных коагулограммы статистически значимых различий обнаружено не было.

Учитывая имеющиеся данные о возможной разнице между группами по соотношению нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение и соотношение уровня моноцитов к липопротеидам высокой плотности, был проведен анализ этих показателей в исследуемой выборке (таблица 12).

Таблица 12 – Соотношение показателей крови

Показатель	Все пациенты n=392	Группа с рестенозом n=196	Группа без рестеноза n=196	p
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение	2,20 (1,66-2,86)	2,26 (1,66-2,94)	2,14 (1,66-2,80)	0,228

Продолжение таблицы 12

Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение	129,13 (102,16-164,41)	132,71 (103,73-164,41)	127,41 (101,06-164,65)	0,554
Соотношение моноцитов к ЛПВП	0,48 (0,35-0,61)	0,52 (0,39-0,66)	0,44 (0,30-0,58)	<0,001

В ходе анализа выявлены статистически значимые различия в соотношении уровня моноцитов к ЛПВП между группами ( $p < 0,001$ ) (рисунок 12). Другие показатели статистически значимой разницы не продемонстрировали.

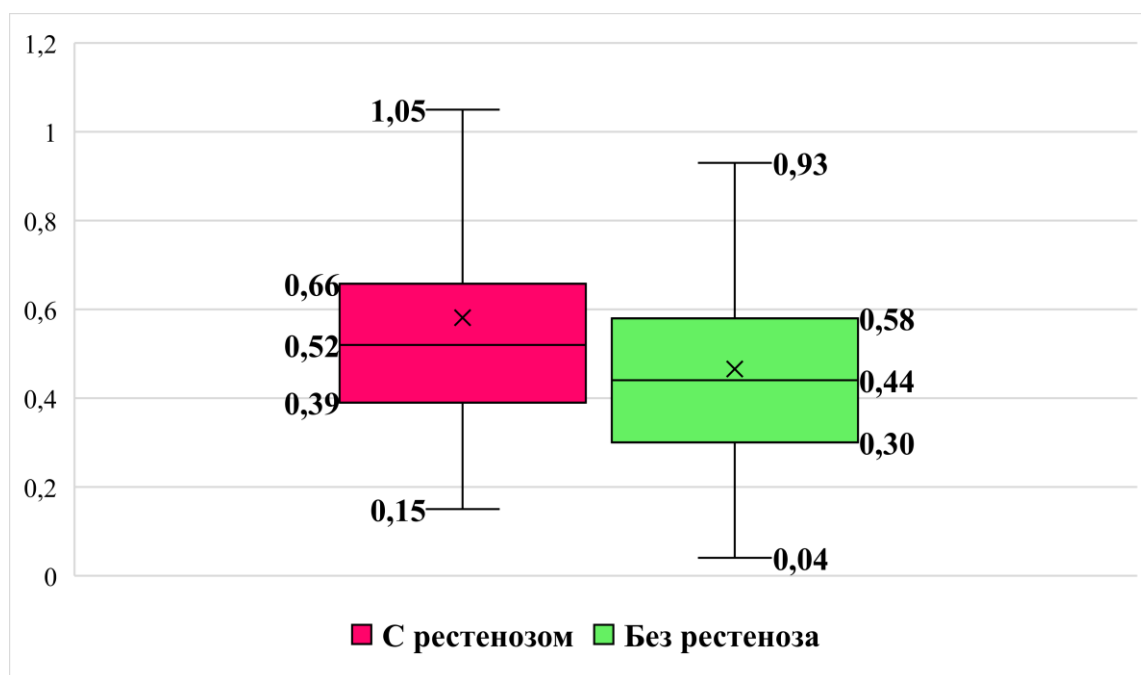


Рисунок 12 – Соотношение моноцитов к липопротеидам высокой плотности

Кроме того проведен межгрупповой анализ по принадлежности к группе крови (таблица 13).

Таблица 13 – Группы крови

Группа крови, n (%)	Все пациенты n=392	Группа с рестенозом n=196	Группа без рестеноза n=196	p
I группа крови	110 (28,1)	53 (27,0)	57 (29,1)	0,509
II группа крови	147 (37,5)	75 (38,3)	72 (36,7)	
III группа крови	102 (26,0)	55 (28,1)	47 (24,0)	
IV группа крови	33 (8,4)	13 (6,6)	20 (10,2)	

Статистически значимые различия по групповой принадлежности между исследуемыми группами отсутствуют ( $p=0,509$ ).

Изучение параметров эхокардиографического исследования включало в себя анализ показателя фракции выброса левого желудочка. Выявлена статистически значимая разница по фракции выброса левого желудочка между группами ( $p<0,001$ ). Наиболее существенные различия у пациентов сравниваемых групп наблюдались в нижнем квантиле (Q1). В группе рестеноза у 25% пациентов ФВ ЛЖ находилась в диапазоне от 33 до 48%, в группе без рестеноза от 43 до 53% (таблица 14, рисунок 13).

Таблица 14 – Фракция выброса левого желудочка

Показатель/ характеристика	Все пациенты n=392	Группа с рестенозом n=196	Группа без рестеноза n=196	p
Фракция выброса левого желудочка, п (%)	55,4 (50,0-59,0)	54,0 (48,0-58,0)	57,0 (53,0-60,0)	<0,001

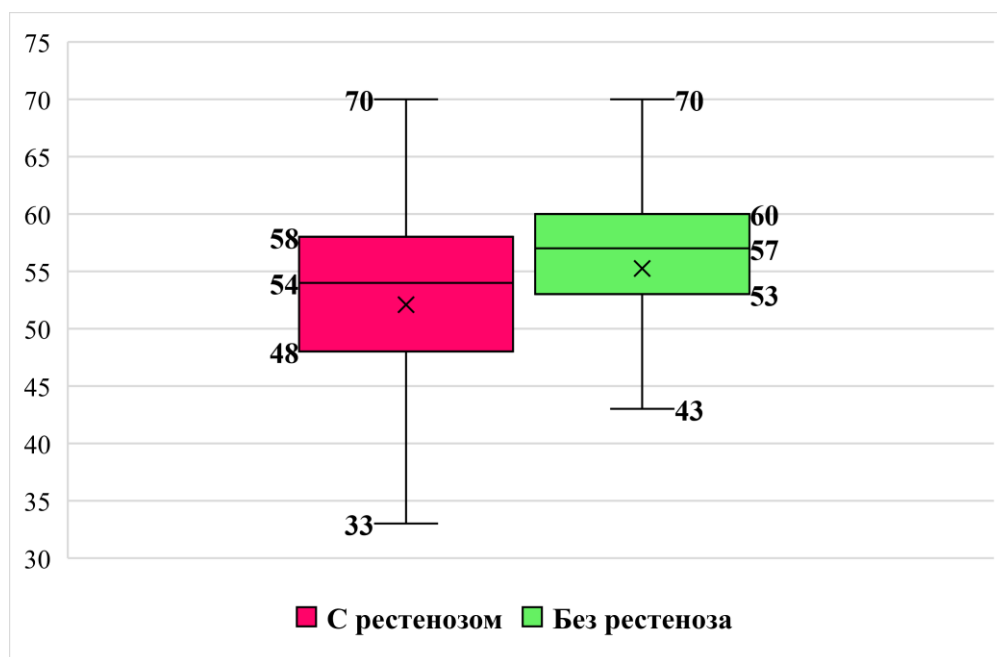


Рисунок 13 – Фракция выброса левого желудочка, %

Сопоставление других параметров ЭхоКГ не проводилось ввиду отсутствия сравниваемых показателей у ряда пациентов и невозможности формирования, в связи с этим, статистически сопоставимых групп.

В ходе анализа данных цифровой коронарографии и параметров течения интраоперационного периода были изучены такие показатели, как: количество гемодинамически значимо суженных сосудов коронарного русла, количество

повторных сужений ранее стентированных сегментов артерий, локализация стенотического поражения, тип преобладающего коронарного кровотока.

Сравнительный анализ показал, что в группе пациентов с рестенозом многососудистое поражение коронарного русла встречается чаще (77,5% против 64,8%). Данная разница является статистически значимой ( $p < 0,001$ ) (таблица 15, рисунок 14, рисунок 15).

Таблица 15 – Число сосудов с гемодинамически значимыми поражениями (>50%)

Показатель/ характеристика	Все пациенты n=392	Группа с рестенозом n=196	Группа без рестеноза n=196	p
1-сосудистое поражение, n (%)	113 (28,8)	44 (22,5)	69 (35,2)	
2-сосудистое поражение, n (%)	194 (49,5)	83 (42,3)	111 (56,6)	
3-сосудистое поражение, n (%)	85 (21,7)	69 (35,2)	16 (8,2)	
Число сосудов с гемодинамически значимыми поражениями	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	<0,001

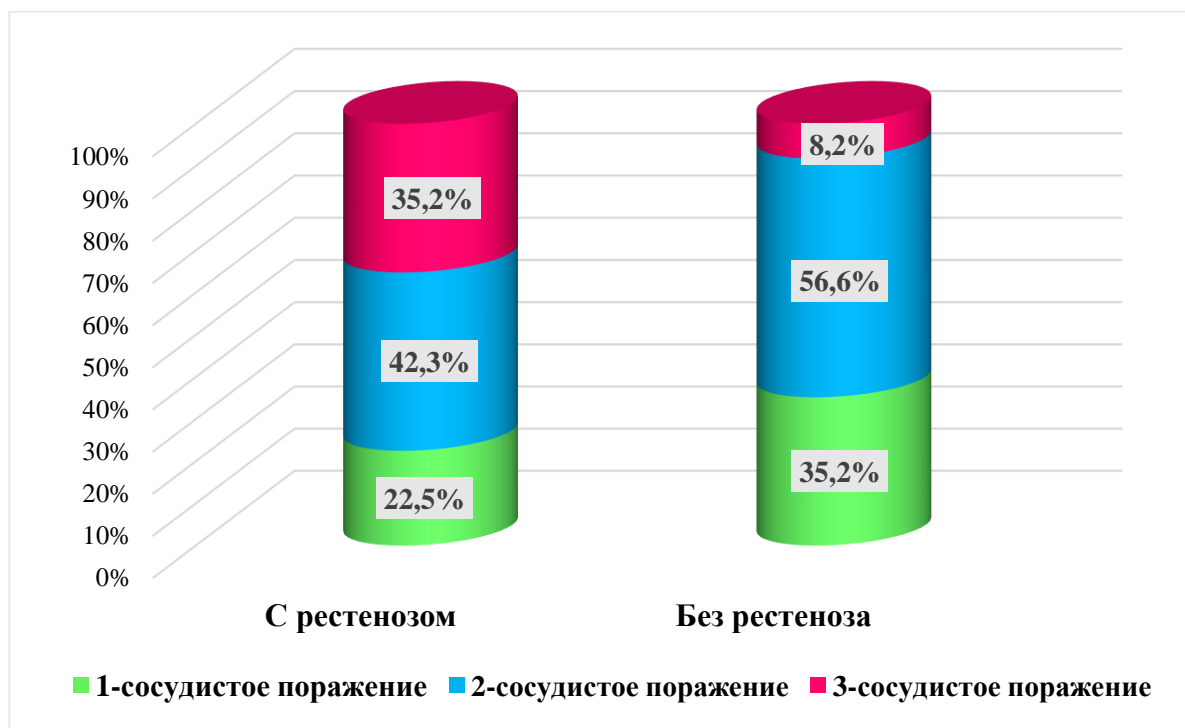


Рисунок 14 – Число сосудов с гемодинамически значимыми поражениями (>50%)

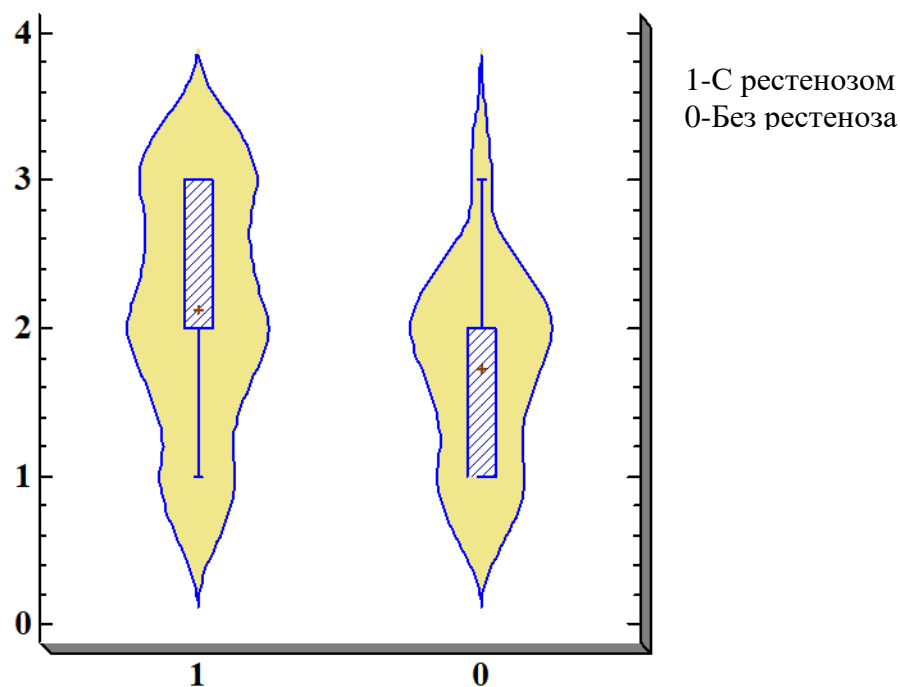


Рисунок 15 – Violin plot гемодинамически значимых поражений коронарных артерий

Дополнительный анализ количества рестенозов в группе «случая» по локализации продемонстрировал следующие характеристики:

- рестеноз одной артерии – 150 пациентов (76,5%);
- рестеноз двух артерий – 39 пациентов (19,9%);
- рестеноз трех артерий – 7 пациентов (3,6%) (рисунок 16).



Рисунок 16 – Количество рестенозированных коронарных артерий



Анализ частоты развития рестеноза определенной локализации у 150 пациентов с однососудистым поражением коронарного русла показал, что наиболее часто процессу повторного сужения в зоне предшествующей имплантации стента была подвержена передняя межжелудочковая ветвь ЛКА – 78 (52,0%). Частота встречаемости повторного сужения правой коронарной артерии составила 56 (37,3%), огибающей ветви ЛКА – 16 (10,7%) (рисунок 17).



Рисунок 17 – Ангиографические особенности пациентов с рестенозом коронарных артерий

Анализ количества имплантированных стентов в обеих группах показал статистически значимую разницу ( $p < 0,001$ ). Всего у 392 пациентов были имплантированы 608 стентов, при этом на одного условного пациента в группе «случая» приходилось 1,8 стента, в группе «контроля» 1,3 стента (рисунок 18).

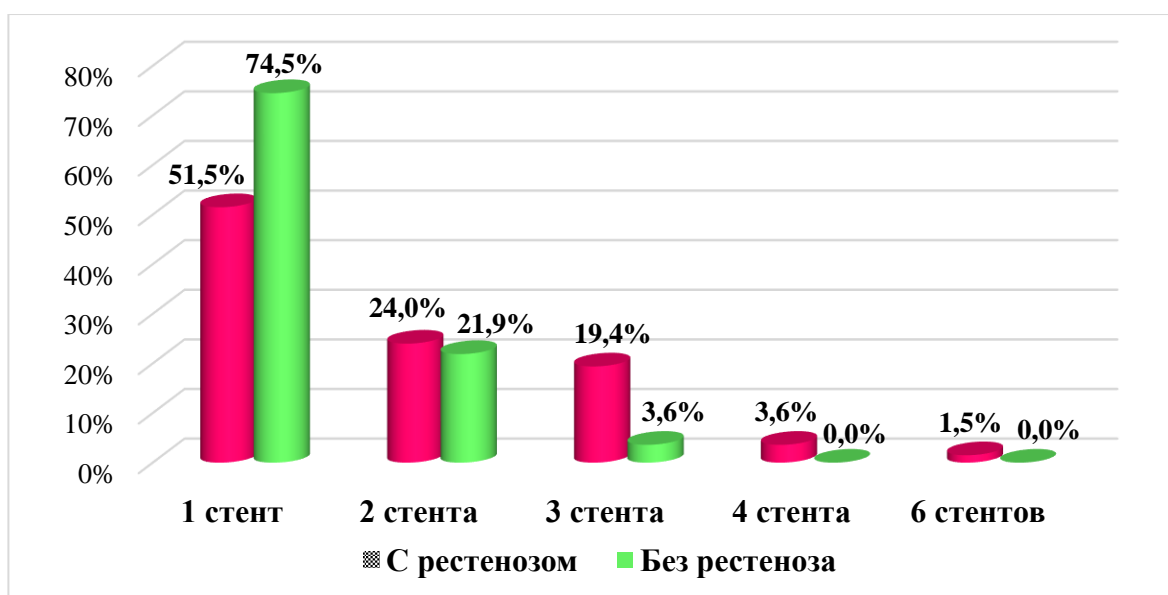


Рисунок 18 – Распределение количества установленных стентов по группам

Распределение по типу преобладающего коронарного кровотока между группами статистически значимых различий не демонстрирует ( $p=0,244$ ) (таблица 16).

Таблица 16 – Распределение по типу коронарного кровотока

Показатель/ характеристика	Все пациенты n=392	Группа с рестенозом n=196	Группа без рестеноза n=196	p
Правый, n (%)	317 (80,9)	152 (77,5)	165 (84,2)	0,244
Левый, n (%)	30 (7,6)	18 (9,2)	12 (6,1)	
Сбалансированный, n (%)	45 (11,5)	26 (13,3)	19 (9,7)	

Мультифокальный, подчас системный характер течения атеросклеротических изменений артериального русла делает необходимым сопоставление данных о наличии сопутствующего атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей в обеих группах. Проведенный анализ не показал статистически значимых различий между группами ( $p=0,319$ ). Также проведен сравнительный анализ между группами среди пациентов с гемодинамически значимым стенотическим поражением вышеуказанных артериальных бассейнов. Статистически значимых различий между группами ( $p=0,622$ ) выявлено не было.

Для дальнейшего изучения возможных причин развития рестеноза коронарных артерий проведено изучение «лекарственного анамнеза» у пациентов в обеих группах. Из всей выборки данные о приеме лекарств были доступны у 270 пациентов (68,9%) (таблица 17).

Таблица 17 – Данные лекарственного анамнеза

Показатель/ характеристика	Все пациенты n=270	Группа с рестенозом n=144	Группа без рестеноза n=126	p
Антиагреганты, n (%)	216 (80,0)	112 (77,8)	104 (82,5)	0,329
Статины, n (%)	88 (32,6)	58 (40,3)	30 (23,8)	0,004
$\beta$ -блокаторы, n (%)	170 (63,0)	88 (61,1)	82 (65,1)	0,501
и-АПФ и сартаны, n (%)	136 (50,4)	74 (51,4)	62 (49,2)	0,720
Диуретики, n (%)	47 (17,4)	32 (22,2)	15 (11,9)	0,026
Антагонисты Са, n (%)	28 (10,4)	17 (14,9)	11 (13,1)	0,408

Статистически значимые различия между группами пациентов были обнаружены в случаях приема статинов ( $p=0,004$ ) и диуретиков ( $p=0,026$ ). При этом, чаще прием данных препаратов был отмечен в группе пациентов с рестенозом.

Для оценки силы связи между возможными предикторами и развитием рестеноза применялся корреляционный анализ Спирмена, критерии Phi и V Крамера. Статистически значимые корреляции приведены в таблице (таблица 18).

Таблица 18 – Корреляционный анализ взаимосвязи предикторов и рестеноза коронарных артерий

Показатель/ характеристика	Значение коэффициента	p
Наличие перенесенного инфаркта миокарда	$\varphi=0,149$	0,003
Длительность коронарного анамнеза, мес	$r_s=0,168$	<0,001
Функциональный класс стабильной стенокардии	$v=0,128$	0,019
III Функциональный класс ХСН	$\varphi=0,114$	0,024
Количество стенозированных сосудов	$r_s=0,275$	<0,001
Количество установленных стентов	$r_s=0,279$	<0,001
Объем талии, см	$r_s=0,121$	0,016
Количество эритроцитов	$r_s=0,115$	0,022
RDW-CV, %	$r_s=0,149$	0,003
MPV, фл	$r_s=0,136$	0,007
Абс. Моноциты, $10^3/л$	$r_s=0,110$	0,029
Соотношение моноцитов к ЛПВП	$r_s=0,213$	0,039
Глюкоза, мг/дл	$r_s=0,117$	0,020
АЛТ, U/l	$r_s=0,104$	<0,001
ЛПВП	$r_s=-0,218$	<0,001
ФВ ЛЖ, %	$r_s=-0,195$	<0,001

### 3.2 Прогнозирование риска развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с ИБС

В рамках решения поставленных в ходе исследования задач произведена оценка степени влияния отдельных факторов риска и их комбинаций на развитие рестеноза коронарных артерий. В результате был разработан алгоритм отбора пациентов с высоким риском развития рестеноза коронарных артерий для определения показаний к повторной коронарографии.

Во исполнение поставленных задач была создана бинарная логистическая регрессия, с помощью которой рассчитывалась вероятность принадлежности пациентов к группе с низким или высоким риском развития рестеноза коронарных артерий.

Вероятность наступления события рассчитывалась по формуле:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}};$$

где z – стандартное уравнение регрессии:

$$z = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n + a;$$

где  $x$  – значение независимых переменных;

$b$  – коэффициент регрессии;

$a$  – константа логистической регрессии.

Основываясь на данных проведенного литературного обзора, а также данных, полученных в результате выявления статистически значимой разницы между сравниваемыми группами, в бинарную логистическую регрессию было включено 37 переменных, из которых 28 были количественными, 4 категориальными и 5 дихотомическими. Пациенты обеих групп были разделены по гендерной принадлежности для формирования сопоставимых групп с целью выявления степени влияния различных предикторов развития рестеноза у мужчин и женщин. Из анализа исключены переменные липидного спектра, так как выявленные изменения не являются характерными для группы пациентов с рестенозом и, возможно, продиктованы более частым предшествующим приемом гиполипидемических препаратов в данной группе пациентов.

#### *Мужчины*

Предикторы сочетались в произвольном порядке несколькими этапами, после чего было выбрано уравнение логистической регрессии с общей (средней) точностью прогноза по выборке 72,7% (таблица 19).

Таблица 19 – Результаты пошаговой процедуры логистической регрессии у мужчин

Шаг	Переменная	Статистика Вальда	Стандартизированный коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	ОШ	p
1	MPV	18,115	0,565	64,0	1,760	<0,001
2	Количество установленных стентов	19,447	0,853	68,4	2,346	<0,001
3	ФВ ЛЖ	7,836	-0,049	71,0	1,050	0,005
4	PDW	14,021	0,341	72,7	1,407	<0,001
	Константа		-8,623			<0,001

Для оценки зависимости параметра  $z$  от выбранных независимых переменных  $b$  применялся хи-квадрат Пирсона. Сравнивая полученное значение с критическим, получаем  $99,927 > 7,815$  при уровне значимости  $p < 0,001$ , что говорит о наличии статистически значимой зависимости данных параметров.

Наряду с этим применялся тест согласия Hosmer & Lemeshow (хи-квадрат 12,563, степеней свободы 8,  $p = 0,128$ ), который также продемонстрировал соответствие созданной модели фактическим данным. Мера определенности модели по R-квадрату Cox & Snell составила 0,286, по R-квадрату Nadelkerkes – 0,381, следовательно с помощью данной модели логистической регрессии можно объяснить 38,1% изменений дисперсии признаков в выборке.

После постановки полученных данных окончательное уравнение регрессии приобрело вид:

$$z = 0,853 X_1 + 0,565 X_2 + 0,341 X_3 - 0,049 X_4 - 8,623;$$

где  $X_1$  – количество установленных стентов;

$X_2$  – MPV (средний объем тромбоцитов), фл;

$X_3$  – PDW (ширина распределения тромбоцитов по объему), фл;

$X_4$  – фракция выброса левого желудочка, %;

-8,623 – константа логистической регрессии.

Максимальное количество правильно диагностированных случаев рестеноза (72,7%) было достигнуто при значении порога отсечения в модели равному 0,48.

Если после расчетов  $P$  принимало значение 0,48 и более, то считалось, что шанс возникновения рестеноза коронарных артерий выше, чем его не возникновение.

Для представления результатов бинарной классификации построена ROC-кривая, демонстрирующая зависимость количества истинно положительных от количества ложно отрицательных множеств (рисунок 19).

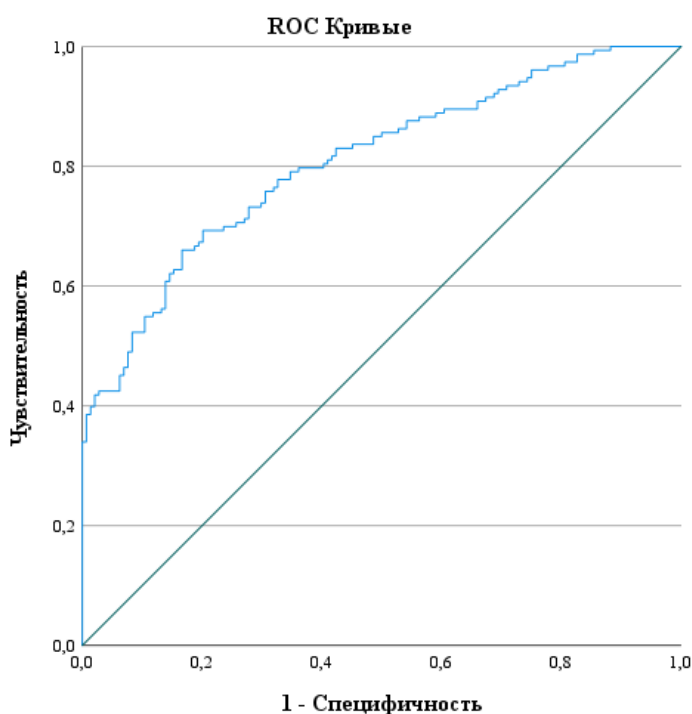


Рисунок 19 – ROC-кривая модели прогнозирования риска развития рестеноза по результатам бинарной логистической регрессии у мужчин

Численный показатель площади под кривой составил  $0,808 \pm 0,025$  (95% CI: 0,759-0,856,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует об «Очень хорошем» прогностическом качестве модели. Таким образом, точность представленной

модели составила 72,7% при чувствительности (истинно положительных случаев, Se) – 73,2% и специфичности (истинно отрицательных случаев, Sp) – 72,2%. Среди других проверяемых характеристик качества модели были вычислены: распространенность – 0,46, прогностическая ценность положительного результата – 0,70, прогностическая ценность отрицательного результата – 0,76, отношение правдоподобия для положительного результата – 2,63, отношение правдоподобия для отрицательного результата – 0,37 и диагностическая эффективность теста – 71%.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков логистического уравнения при прогнозировании рестеноза коронарных артерий применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось при приблизительно равных значениях Sp и Se.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рестеноза и средним объемом тромбоцитов, составила  $0,710 \pm 0,030$  (95% CI: 0,652-0,768,  $p < 0,001$ ). Пороговое значение MPV в точке cut-off составило 10,35 фл. При MPV равной или выше данного значения прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 68,0 и 59,7 соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рестеноза и шириной распределения тромбоцитов по объему, составила  $0,687 \pm 0,030$  (95% CI: 0,628-0,746,  $p < 0,001$ ). Пороговое значение PDW в точке cut-off составило 11,65 фл. При PDW равной или выше данного значения прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 60,1 и 59,7 соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рестеноза и фракции выброса левого желудочка, составила  $0,616 \pm 0,032$  (95% CI: 0,552-0,679,  $p < 0,001$ ). Пороговое значение ФВ ЛЖ в точке cut-off составило 53,0%. При ФВ ЛЖ равной или ниже данного значения прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 63,4 и 54,2 соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рестеноза и количества установленных стентов, составила  $0,649 \pm 0,032$  (95% CI: 0,587-0,711,  $p < 0,001$ ). Пороговое значение в точке cut-off составило 1,5. При количестве установленных стентов равному или превышающему данное значение прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 60,5 и 70,0 соответственно.

#### *Женщины*

Предикторы сочетались в произвольном порядке несколькими этапами, после чего было выбрано уравнение логистической регрессии с общей (средней) точностью прогноза по выборке 72,6% (таблица 20).

Таблица 20 – Результаты пошаговой процедуры логистической регрессии у женщин

Шаг	Переменная	Статистика Вальда	Стандартизированный коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	ОШ	p
1	АЛТ	5,004	0,071	58,9	1,073	0,025
2	Количество установленных стентов	4,704	0,892	65,3	2,440	0,030
3	Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение	4,398	0,345	70,5	1,412	0,036
4	RDW-CV	4,093	0,532	72,6	1,703	0,043
	Константа		-10,941			0,004

Для оценки зависимости параметра  $z$  от выбранных независимых переменных  $b$  применялся хи-квадрат Пирсона. Сравнивая полученное значение с критическим, получаем  $30,381 > 7,815$  при уровне значимости  $p < 0,001$ , что говорит о наличии статистически значимой зависимости данных параметров.

Наряду с этим применялся тест согласия Hosmer & Lemeshow (хи-квадрат 7,970, степеней свободы 8,  $p = 0,436$ ), который также продемонстрировал соответствие созданной модели фактическим данным. Мера определенности модели по R-квадрату Cox & Snell составила 0,274, по R-квадрату Nadelkerkes – 0,366, следовательно с помощью данной модели логистической регрессии можно объяснить 36,6% изменений дисперсии признаков в выборке.

После постановки полученных данных окончательное уравнение регрессии приобрело вид:

$$z = 0,892 X_1 + 0,532 X_2 + 0,345 X_3 + 0,071 X_4 - 10,941;$$

где  $X_1$  – количество установленных стентов;

$X_2$  – RDW-CV (коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов по объему), %;

$X_3$  – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение;

$X_4$  – АЛТ, ммоль/л;

-10,941 – константа логистической регрессии.

Максимальное количество правильно диагностированных случаев рестеноза (72,6%) было достигнуто при значении порога отсечения в модели равному 0,36.

Если после расчетов  $P$  принимало значение 0,36 и более, то считалось, что шанс возникновения рестеноза коронарных артерий выше, чем его не возникновение.

Для представления результатов бинарной классификации построена ROC-кривая, демонстрирующая зависимость количества истинно положительных от количества ложно отрицательных множеств (рисунок 20).

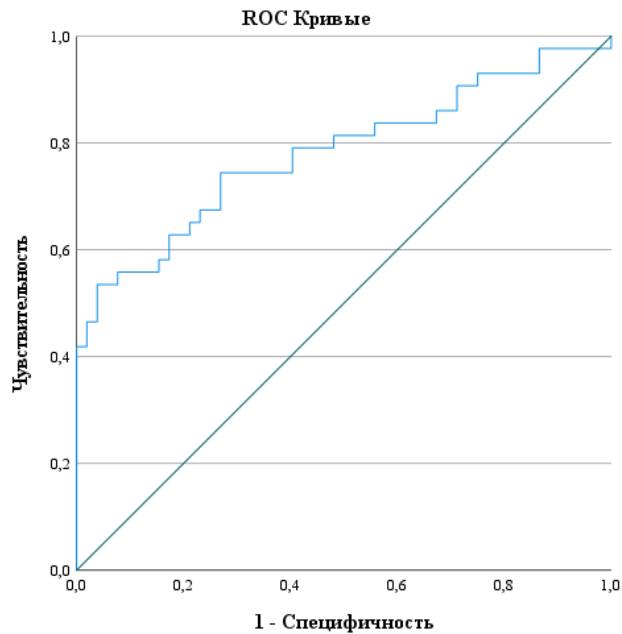


Рисунок 20 – ROC-кривая модели прогнозирования риска развития рестеноза по результатам бинарной логистической регрессии у женщин

Численный показатель площади под кривой AUC составил  $0,781 \pm 0,050$  (95% CI: 0,684-0,879,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о «Хорошем» прогностическом качестве модели. Таким образом, точность представленной модели составила 72,6% при чувствительности – 74,4% и специфичности – 71,2%. Среди других проверяемых характеристик качества модели были вычислены: распространенность – 0,51, прогностическая ценность положительного результата – 0,75, прогностическая ценность отрицательного результата – 0,73, отношение правдоподобия для положительного результата – 2,58, отношение правдоподобия для отрицательного результата – 0,36, диагностическая эффективность теста – 73%.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков логистического уравнения при прогнозировании рестеноза коронарных артерий применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось при приблизительно равных значениях  $S_p$  и  $S_e$ .

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рестеноза и коэффициента вариации ширины распределения эритроцитов по объему, составила  $0,638 \pm 0,059$  (95% CI: 0,523-0,753,  $p = 0,018$ ). Пороговое значение RDW-CV в точке cut-off составило 13,75%. При RDW-CV равной или превышающей данное значение прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 53,5 и 57,7 соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рестеноза и нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения, составила  $0,615 \pm 0,058$  (95% CI: 0,501-0,729,  $p = 0,048$ ). Пороговое значение НЛС в точке cut-



off составило 2,21. При НЛС равному или превышающему данное значение прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 55,8 и 59,6 соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рестеноза и уровня аланинаминотрансферазы, составила  $0,686 \pm 0,056$  (95% CI: 0,576-0,797,  $p=0,001$ ). Пороговое значение АЛТ в точке cut-off составило 17,32 ммоль/л. При АЛТ равному или превышающему данное значение прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 60,5 и 75,0 соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рестеноза и количества установленных стентов, составила  $0,647 \pm 0,058$  (95% CI: 0,533-0,762,  $p=0,001$ ). Пороговое значение в точке cut-off составило 1,5. При количестве стентов равному или превышающему данное значение прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 61,2 и 72,1 соответственно.

#### *Шкала риска развития рестеноза*

Предвосхищая определенные трудности в использовании практическими врачами сложных математических формул, была предложена система подсчета баллов для определения риска повторного сужения в просвете стента.

Выявленные при логистической регрессии отношения шансов получили бальное выражение с округлением до целого числа. Таким образом для мужчин:

– кол-во стентов  $\geq 2$  – 2 балла, MPV  $\geq 10,35$  фл – 2 балла, PDW  $\geq 11,65$  фл – 1 балл, ФВ ЛЖ  $\leq 53,0\%$  – 1 балл;

– для женщин: кол-во стентов  $\geq 2$  – 2 балла, АЛТ  $\geq 17,32$  ммоль/л – 1 балл, НЛС  $\geq 2,21$  – 1 балл, RDW-CV  $\geq 13,75\%$  – 2 балла.

Минимальный риск возникновения рестеноза составил 0 баллов, максимальный – 6 баллов.

Далее мужчины и женщины были распределены в 7 групп с шагом в 1 балл, после чего в каждой группе была подсчитана вероятность возникновения рестеноза (рисунок 21, рисунок 22).

Таким образом, среди пациентов мужского пола, набравших 0-2 балла, риск рестеноза оценивался как низкий, 3 и более баллов, как высокий (рисунок 21).

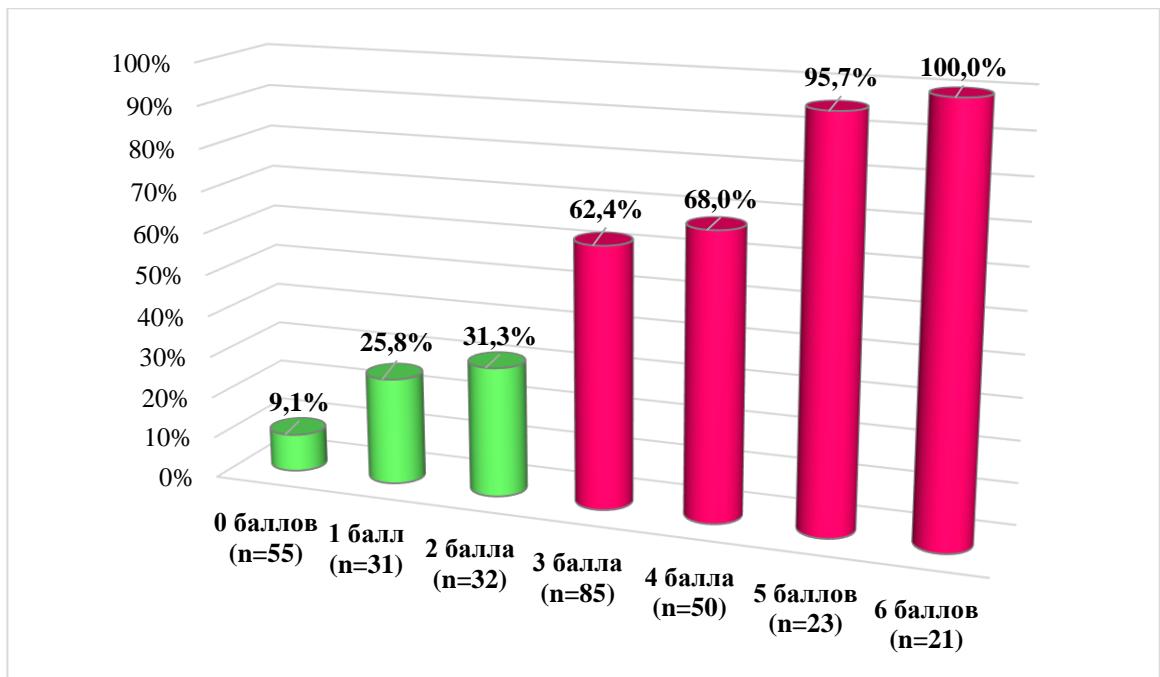


Рисунок 21 – Развитие рестеноза в зависимости от баллов риска у мужчин

Среди пациентов женского пола, набравших 0-3 балла риск рестеноза оценивался как низкий, 4 и более баллов, как высокий (рисунок 22).

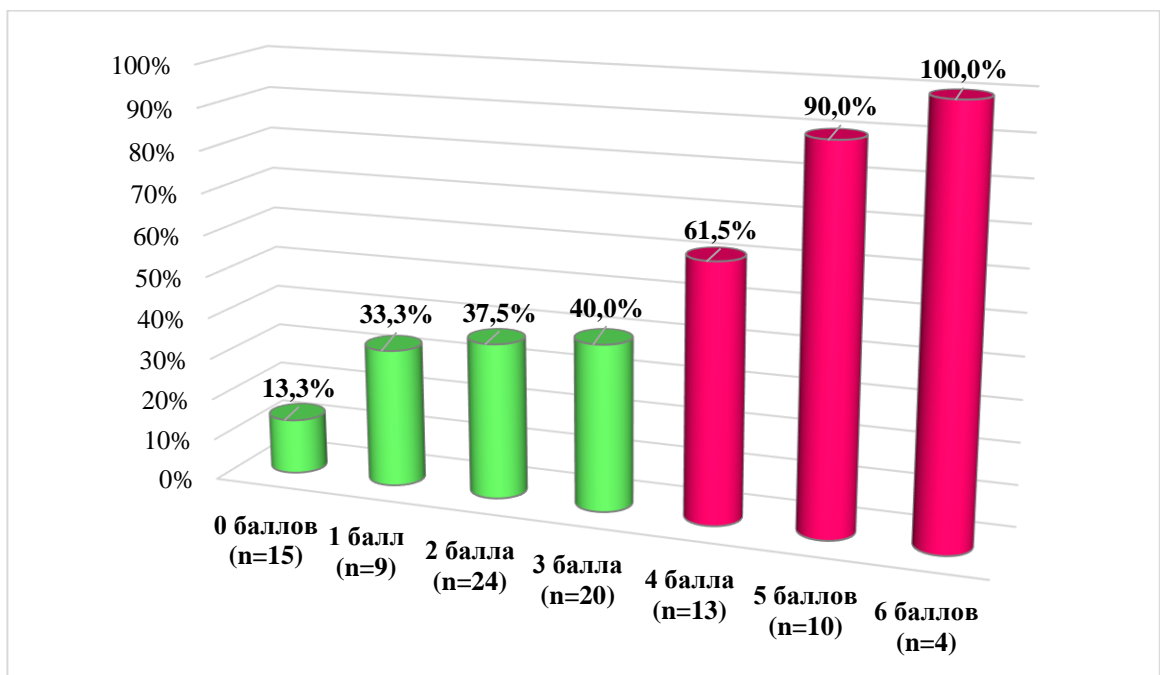


Рисунок 22 – Развитие рестеноза в зависимости от баллов риска у женщин

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема рестеноза коронарных артерий до сих пор остается основной проблемой для современной интервенционной кардиологии, поскольку количество выявленных рестенозов в разных сроках после имплантации стентов увеличивается год от года вместе с постоянным ростом количества эндоваскулярных процедур стентирования. В свою очередь, необходимость интервенционной или хирургической коррекции рестенотических поражений влечет за собой значительное увеличение общей стоимости лечения пациентов, процента инвалидизации трудоспособного населения и снижение качества жизни. В поиске решения данной проблемы было проведено ретроспективное исследование «случай-контроль» с целью оптимизации ранней диагностики и своевременного лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и риском развития рестеноза после коронарного стентирования.

В исследование были включены данные 392 пациентов, получавших лечение в условиях НАО «Национальный научный кардиохирургический центр» г. Нур-Султан за период с января 2018 по декабрь 2020 года.

Критерии включения: пациенты с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца» в форме стабильной стенокардии напряжения и покоя, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда и ишемической кардиомиопатии, подвергнутые в анамнезе коронарному стентированию в различные сроки наблюдения после вмешательства.

Критерии исключения: повторная коронарография, выполненная менее, чем за 9 месяцев после стентирования коронарных артерий, пациенты с имплантированными непокрытыми голометаллическими стентами и пациенты с выявленными злокачественными новообразованиями.

В первую группу – «случай» вошли пациенты с выявленным рестенозом в просвете стента – 196 пациентов. Вторая группа – «контроль» включила в себя 196 пациентов без признаков повторного сужения в зоне предшествующего стентирования.

Возраст пациентов 1 группы варьировал от 32 до 88 лет и в среднем составил  $61,69 \pm 8,848$ . Возраст пациентов 2 группы варьировал от 37 до 84 лет и в среднем составил  $63,04 \pm 9,320$ .

Подавляющее большинство пациентов в обеих группах были представлены мужчинами: 153 (78,0%) в 1 группе и 144 (73,5%) во 2 группе.

Среди 392 пациентов выборки большинство находилось на стационарном лечении со стабильной стенокардией напряжения 338 (86,2%). С диагнозом нестабильная стенокардия было 39 (10,0%) пациента, с инфарктом миокарда – 12 (3,0%) и с ишемической кардиомиопатией – 3 (0,8%) пациента.

Статистически значимых различий между группами пациентов по возрасту ( $p=0,145$ ), полу ( $p=0,289$ ), национальному признаку ( $p=1,0$ ) и указанным выше диагнозам ( $p=0,870$ ) не обнаружено.

Также не было обнаружено статистически значимых различий по наличию наиболее часто встречающихся факторов риска развития ИБС: артериальной

гипертензии ( $p=0,704$ ), избыточной массы тела ( $p=0,839$ ), ожирения ( $p=0,610$ ), нарушения толерантности к глюкозе ( $p=0,380$ ) и сахарного диабета 2 типа ( $p=0,391$ ).

Таким образом, исходя из сравнения исследуемых групп пациентов по основным вышеуказанным признакам, можно судить об их сопоставимости, что является необходимым условием для выбранного дизайна исследования.

В группах пациентов с рестенозом, а также без такового, проводилось изучение и сравнение: данных опроса и осмотра пациентов; этнической принадлежности; антропометрических показателей (индекс массы тела, окружность талии); общеклинических методов исследования: данные общего анализа крови (ОАК), количество и соотношение нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС), тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (ТЛС) и соотношение уровня моноцитов к липопротеидам высокой плотности, параметры анализов мочи, коагулограммы, биохимического исследования крови (глюкоза, гликозилированный гемоглобин, липидный спектр, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, СРБ, фибриноген), электролиты крови (натрий, калий, кальций); данные инструментальных методов исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД, ХМ ЭКГ, УЗДГ брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, тест шестиминутной ходьбы; данные цифровой коронарографии; данные параметров интраоперационного периода: объем оперативного вмешательства, тип использованного коронарного стента и степень стеноза.

У пациентов с рестенозом чаще наблюдался III ФК стенокардии, по сравнению с группой без рестеноза. Наблюдаемая разница является статистически значимой ( $p=0,019$ ). Также исследование показало, что существует статистически значимая разница между группами по функциональным классам сердечной недостаточности ( $p=0,029$ ).

При изучении длительности заболевания ИБС получены статистически значимые различия между группами ( $p=0,001$ ). Пациенты с более длительным анамнезом ИБС больше подвержены рестенозированию коронарных артерий.

В группе рестеноза инфаркт миокарда перенесли 125 пациентов (63,8%), а в группе без рестеноза 96 (49,0%). В результате проведенного анализа по Хи-квадрат Пирсона была подтверждена связь между наличием инфаркта миокарда в анамнезе и наличием рестеноза ( $p=0,003$ ). Отношение шансов исследуемого фактора составило 1,834 (95% CI: 1,224-2,747,  $p=0,003$ ), следовательно наличие инфаркта миокарда в анамнезе повышает шанс развития рестеноза в 1,8 раз.

Также удалось установить статистически значимую разницу между группами по объему талии ( $p=0,031$ ). В группе с рестенозом среди 43 женщин у 37 (86,0%) объем талии превышал 88 см, в группе без рестеноза среди 52 женщин этот показатель наблюдался у 41 (78,8%) женщины. Среди 153 мужчин группы рестеноза превышение объема талии 102 см наблюдалось у 84 (54,9%), а в группе без рестеноза среди 144 мужчин у 65 (45,1%). Сравнительный анализ показал

более высокую частоту встречаемости превышения объема талии среди женщин, чем среди лиц мужского пола в обеих исследуемых группах.

В развернутом анализе крови выявлены статистически значимые различия по уровню эритроцитов ( $p=0,018$ ), коэффициенту вариации ширины распределения эритроцитов по объему (RDW-CV) ( $p=0,003$ ), среднему объему тромбоцитов (MPV) ( $p=0,001$ ), ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW) ( $p<0,001$ ) и абсолютному количеству моноцитов ( $p=0,030$ ) между исследуемыми группами. При этом уровень эритроцитов, RDW-CV, MPV и PDW были выше, а абсолютное количество моноцитов ниже в группе рестеноза. В биохимическом анализе крови установлены статистически значимые различия по уровню глюкозы ( $p=0,02$ ), общего холестерина ( $p<0,001$ ), ЛПНП ( $p=0,001$ ), ЛПВП ( $p<0,001$ ) и АЛТ ( $p=0,039$ ). При сравнении данных показателей было установлено, что уровень глюкозы и АЛТ был выше, а уровень общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП ниже в группе рестеноза. В ходе анализа выявлены статистически значимые различия в соотношении уровня моноцитов к ЛПВП между группами ( $p<0,001$ ). Данный показатель был выше в группе пациентов с рестенозом.

Изучение параметров эхокардиографического исследования включало в себя анализ показателя фракции выброса левого желудочка. Выявлена статистически значимая разница по фракции выброса левого желудочка между группами ( $p<0,001$ ). Наиболее существенные различия у пациентов сравниваемых групп наблюдались в нижнем квантиле (Q1). В группе рестеноза у 25% пациентов ФВ ЛЖ находилась в диапазоне от 33 до 48%, в группе без рестеноза – от 43 до 53%.

В ходе анализа данных цифровой коронарографии и параметров течения интраоперационного периода были изучены такие показатели, как: количество гемодинамически значимо суженных сосудов коронарного русла, количество повторных сужений ранее стентированных сегментов артерий, локализация стенотического поражения, тип преобладающего коронарного кровотока.

Сравнительный анализ показал, что в группе пациентов с рестенозом многососудистое поражение коронарного русла встречается чаще (77,5% против 64,8%). Данная разница является статистически значимой ( $p<0,001$ ). Дополнительный анализ количества рестенозов в группе «случая» по локализации продемонстрировал следующие характеристики:

- рестеноз одной артерии – 150 пациентов (76,5%);
- рестеноз двух артерий – 39 пациентов (19,9%);
- рестеноз трех артерий – 7 пациентов (3,6%).

Анализ частоты развития рестеноза определенной локализации у 150 пациентов с однососудистым поражением коронарного русла показал, что наиболее часто процессу повторного сужения в зоне предшествующей имплантации стента была подвержена передняя межжелудочковая ветвь ЛКА – 78 (52,0%). Частота встречаемости повторного сужения правой коронарной артерии составила 56 (37,3%), огибающей ветви ЛКА – 16 (10,7%).

Анализ количества имплантированных стентов в обеих группах показал

статистически значимую разницу ( $p < 0,001$ ). Всего у 392 пациентов были имплантированы 608 стентов, при этом на одного пациента в группе «случая» приходилось 1,8 стента, в группе «контроля» 1,3 стента.

В результате проведенного корреляционного анализа была выявлена статистически значимая связь между такими показателями, как наличие перенесенного инфаркта миокарда, длительность коронарного анамнеза, функциональный класс стабильной стенокардии, III ФК ХСН, объем талии, количество эритроцитов, RDW-CV, MPV, абсолютное количество моноцитов, соотношение моноцитов к ЛПВП, уровень глюкозы, АЛТ, ЛПВП, ФВ ЛЖ, количество стенозированных сосудов, количество установленных стентов и рестенозом коронарных артерий.

Для достижения поставленных задач была создана бинарная логистическая регрессия, с помощью которой рассчитывалась вероятность принадлежности пациентов к группе с низким или высоким риском развития рестеноза коронарных артерий. Пациенты обеих групп были разделены по гендерной принадлежности для формирования сопоставимых групп с целью выявления степени влияния различных предикторов развития рестеноза у мужчин и женщин. Из анализа исключены переменные липидного спектра, так как выявленные изменения не являются характерными для группы пациентов с рестенозом.

Предикторы обеих групп (мужчин и женщин) сочетались в произвольном порядке несколькими этапами, после чего было выбрано уравнение логистической регрессии с наибольшей точностью прогноза.

Всего в уравнение логистической регрессии для мужчин включено 4 статистически значимых предиктора: количество установленных стентов, средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему и фракция выброса левого желудочка. Максимальное количество правильно диагностированных случаев рестеноза (72,7%) было достигнуто при значении порога отсечения в модели равному 0,48. Если после расчетов  $P$  принимало значение 0,48 и более, то считалось, что шанс возникновения рестеноза коронарных артерий выше, чем его не возникновение.

Для представления результатов бинарной классификации построена ROC-кривая, демонстрирующая зависимость количества истинно положительных от количества ложно отрицательных множеств.

Численный показатель площади под кривой составил  $0,808 \pm 0,025$  (95% CI: 0,759-0,856,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует об «Очень хорошем» прогностическом качестве модели. Таким образом, точность представленной модели составила 72,7% при чувствительности – 73,2% и специфичности – 72,2%.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков логистического уравнения при прогнозировании рестеноза коронарных артерий применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось при приблизительно равных значениях  $S_p$  и  $S_e$ . Пороговое значение MPV в точке cut-off составило

10,35 фл. При MPV равной или выше данного значения прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 68,0 и 59,7 соответственно. Пороговое значение PDW в точке cut-off составило 11,65 фл. При PDW равной или выше данного значения прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 60,1 и 59,7 соответственно. Пороговое значение ФВ ЛЖ в точке cut-off составило 53,0%. При ФВ ЛЖ равной или ниже данного значения прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 63,4 и 54,2 соответственно. Пороговое значение для количества установленных стентов в точке cut-off составило 1,5. При количестве установленных стентов равному или превышающему данное значение прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 60,5 и 70,0 соответственно.

В уравнение логистической регрессии для женщин включено также 4 статистически значимых предиктора: количество установленных стентов, коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов по объему, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение и уровень АЛТ.

Максимальное количество правильно диагностированных случаев рестеноза (72,6%) было достигнуто при значении порога отсечения в модели равному 0,36. Если после расчетов  $P$  принимало значение 0,36 и более, то считалось, что шанс возникновения рестеноза коронарных артерий выше, чем его не возникновение.

Для представления результатов бинарной классификации построена ROC-кривая, демонстрирующая зависимость количества истинно положительных от количества ложно отрицательных множеств.

Численный показатель площади под кривой AUC составил  $0,781 \pm 0,050$  (95% CI: 0,684-0,879,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о «Хорошем» прогностическом качестве модели. Таким образом, точность представленной модели составила 72,6% при чувствительности – 74,4% и специфичности – 71,2%.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков логистического уравнения при прогнозировании рестеноза коронарных артерий применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось при приблизительно равных значениях  $Sp$  и  $Se$ . Пороговое значение RDW-CV в точке cut-off составило 13,75%. При RDW-CV равной или превышающей данное значение прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 53,5 и 57,7 соответственно. Пороговое значение НЛС в точке cut-off составило 2,21. При НЛС равному или превышающему данное значение прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 55,8 и 59,6 соответственно. Пороговое значение АЛТ в точке cut-off составило 17,32 ммоль/л. При АЛТ равному или превышающему данное значение прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 60,5 и 75,0 соответственно. Пороговое

значение в точке cut-off составило 1,5. При количестве стентов равному или превышающему данное значение прогнозировался высокий риск рестеноза. Чувствительность и специфичность метода составили 61,2 и 72,1 соответственно.

Предвосхищая определенные трудности в использовании практическими врачами сложных математических формул, была предложена система подсчета баллов для определения риска повторного сужения в просвете стента.

Выявленные при логистической регрессии отношения шансов получили бальное выражение с округлением до целого числа. Таким образом для мужчин:

– кол-во стентов  $\geq 2$  – 2 балла, MPV  $\geq 10,35$  фл – 2 балла, PDW  $\geq 11,65$  фл – 1 балл, ФВ ЛЖ  $\leq 53,0\%$  – 1 балл;

– для женщин: кол-во стентов  $\geq 2$  – 2 балла, АЛТ  $\geq 17,32$  ммоль/л – 1 балл, НЛС  $\geq 2,21$  – 1 балл, RDW-CV  $\geq 13,75\%$  – 2 балла.

Минимальный риск возникновения рестеноза составил 0 баллов, максимальный – 6 баллов.

Далее мужчины и женщины были распределены в 7 групп с шагом в 1 балл, после чего в каждой группе была подсчитана вероятность возникновения рестеноза.

Таким образом, среди пациентов мужского пола, набравших 0-2 балла риск рестеноза оценивался как низкий, 3 и более баллов, как высокий.

Среди пациентов женского пола, набравших 0-3 балла риск рестеноза оценивался как низкий, 4 и более баллов, как высокий.



## ВЫВОДЫ

1. Выявлены статистически значимые различия между группами по следующим показателям: функциональный класс стабильной стенокардии ( $p=0,019$ ) и хронической сердечной недостаточности ( $p=0,029$ ), длительность заболевания ИБС ( $p=0,001$ ), наличие инфаркта миокарда в анамнезе ( $p=0,003$ ), объем талии ( $p=0,031$ ), уровень эритроцитов ( $p=0,018$ ), коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов по объему (RDW-CV) ( $p=0,003$ ), средний объем тромбоцитов (MPV) ( $p=0,001$ ), ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) ( $p<0,001$ ), абсолютное количество моноцитов ( $p=0,030$ ), уровень глюкозы ( $p=0,02$ ), аланинаминотрансферазы ( $p=0,039$ ), соотношение уровня моноцитов к ЛПВП ( $p<0,001$ ), фракция выброса левого желудочка ( $p<0,001$ ), количество гемодинамически значимо суженных артерий коронарного русла ( $p<0,001$ ) и количество установленных стентов ( $p<0,001$ ).

2. Частота развития рестеноза возрастает при наличии инфаркта миокарда в анамнезе в 1,8 раз (95% CI: 1,224-2,747,  $p=0,003$ ).

3. У пациентов с рестенозом коронарных артерий *более высокие показатели* объема талии (103 см против 100 см), уровня эритроцитов ( $4,84 \times 10^{12}/л$ ;  $4,73 \times 10^{12}/л$ ), RDW-CV (13,8%; 13,5%), MPV (10,57 фл; 10,20 фл), PDW (12,0 фл; 11,40 фл), абсолютного количества моноцитов ( $0,56 \times 10^3/л$ ;  $0,52 \times 10^3/л$ ), уровня глюкозы (103,66 мг/дл; 99,59 мг/дл), АЛТ (20,14 Ед/л; 18,05 Ед/л), соотношения уровня моноцитов к ЛПВП (0,52; 0,44) и *более низкие показатели* фракции выброса левого желудочка (54%; 57%).

4. Пациенты с более длительным анамнезом ИБС (группа рестеноза 72,0 мес; группа контроля 48,0 мес), многососудистым поражением коронарного русла (77,5% против 64,8%) и большим количеством установленных стентов (1,8 против 1,3) чаще подвержены процессу рестеноза коронарных артерий.

5. Использование комбинаций критериев у мужчин: количество установленных стентов ( $\geq 2$ ), средний объем тромбоцитов ( $\geq 10,35$  фл), ширина распределения тромбоцитов по объему ( $\geq 11,65$  фл) и фракция выброса левого желудочка ( $\leq 53,0\%$ ) в выведенном логистическом уравнении позволяет определить риск развития рестеноза с вероятностью верного предсказания 72,7%. В логистическом уравнении для женщин использование комбинаций критериев: количество установленных стентов ( $\geq 2$ ), коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов по объему ( $\geq 13,75\%$ ), нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение ( $\geq 2,21$ ) и уровень АЛТ ( $\geq 17,32$  Ед/л) позволяет определить риск развития рестеноза с вероятностью верного предсказания 72,6%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Такие показатели, как количество установленных стентов ( $\geq 2$ ), средний объем тромбоцитов ( $\geq 10,35$  фл), ширина распределения тромбоцитов по объему ( $\geq 11,65$  фл) и фракция выброса левого желудочка ( $\leq 53,0\%$ ) у мужчин и количество установленных стентов ( $\geq 2$ ), коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов по объему ( $\geq 13,75\%$ ), нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение ( $\geq 2,21$ ) и уровень АЛТ ( $\geq 17,32$  Ед/л) у женщин необходимо учитывать в клинической практике как предикторы риска развития рестеноза коронарных артерий.

2. Для стратификации риска развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца после стентирования рекомендуется использовать разработанную бальную шкалу. Пациентам мужского пола, набравшим 3 и более баллов и женского пола – 4 и более баллов оценивать риск как высокий и рекомендовать проведение повторной коронарографии.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. The top 10 causes of death [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Lee S.Y. et al. Optical Coherence Tomographic Observation of Morphological Features of Neointimal Tissue after Drug-Eluting Stent Implantation // *Yonsei Med. J.* – 2014. – Vol. 55, №4. – P. 944–952.
3. Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А., Землянский В.В. Современное состояние проблемы рестеноза коронарных артерий после эндоваскулярного стентирования: обзор литературы // *Наука и здравоохранение.* – 2020. – Т. 4, №22. – С. 32–48.
4. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Шалыгин Л.Д. и др. Открытие, ставшее началом эры интервенционных технологий в медицине (к 60-летию присуждения Нобелевской премии А.Ф. Курнату, В. Форсману, Д.В. Ричардсу) // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* – 2016. – Т. 11, №4. – С. 3–6.
5. Бейманов А.Э., Григоренко Е.А., Митьковская Н.П. Интервенционная кардиология: от истории к реальности // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* – 2017. – Т. 1, №1. – С. 21–31.
6. Бокерия Л.А. и др. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца. – Москва, 2002. – 417 С.
7. Ischinger T. Introduction and Historical Background. – Springer Berlin Heidelberg, 1986. – 318 P.
8. Conti A.A., Margheri M., Gensini G.F. et al. A brief history of coronary interventional cardiology // *Ital. Hear. J.* – 2003. – Vol. 4, №10. – P. 721–724.
9. King S.B. The Development of Interventional Cardiology Background for Angioplasty // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31, №4. – P. 64B–88B.
10. Петросян Ю.С., Зингерман Л.С. Коронарография. – Москва: Медицина, 1974. – 152 С.
11. Глянцев С.П. Профессор Иосиф Хаймович Рабкин и его приоритеты в рентгеноэндоваскулярной хирургии // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2014. – Т. 20, №2. – С. 21–23.
12. Grüntzig A. Perkutane Dilatation von Coronarstenosen - Beschreibung eines neuen Kathetersystems // *Klin. Wochenschr.* – 1976. – Vol. 54, №11. – P. 543–545.
13. Holmes D.R. et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA registry of the national heart, lung, and blood institute // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 53, №12. – P. 77–81.
14. Gordon P.C. et al. Mechanisms of Restenosis and Redilation Within Coronary Stents-Quantitative Angiographic Assessment // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. – Vol. 21, №5. – P. 1166–1174.
15. Faxon D.P. et al. Role of percutaneous transluminal coronary angioplasty in the treatment of unstable angina. Report from the national heart, lung, and blood institute percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery surgery study registries // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 53, №12. – P. 131–135.

16. Serruys P.W. et al. Therapy and prevention coronary angioplasty Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months // *Circulation*. – 1988. – Vol. 77, №2. – P. 361–371.
17. Iqbal J., Gunn J., Serruys P.W. Coronary stents: historical development, current status and future directions // *Br. Med. Bull.* – 2013. – Vol. 106, №1. – P. 193–211.
18. Hadoke P.W.F., Iqbal J., Walker B.R. Therapeutic manipulation of glucocorticoid metabolism in cardiovascular disease // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 156, №5. – P. 689–712.
19. Abizaid A. Sirolimus-eluting coronary stents: A review // *Vasc. Health Risk Manag.* 2007. – Vol. 3, №2. – P. 191–201.
20. Moses J.W. et al. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, №14. – P. 1315–1323.
21. Morice M.-C. et al. A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, №23. – P. 1773–1780.
22. Grube E. et al. Six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, №1. – P. 38–42.
23. Colombo A. et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, №7. – P. 788–794.
24. Silber S. et al. Final 5-Year Results of the TAXUS II Trial // *Circulation*. – 2009. Vol.120, №15. – P. 1498–1504.
25. Stone G.W. et al. One-Year Clinical Results with the Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent: The TAXUS-IV Trial // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, №16. – P. 1942–1947.
26. Lasala J.M. et al. An overview of the TAXUS® Express®, paclitaxel-eluting stent clinical trial program // *Journal of Interventional Cardiology. J Interv Cardiol.* – 2006. – Vol. 19, №5. – P. 422–431.
27. Tanabe K. et al. TAXUS III trial: In-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation // *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins. – 2003. – Vol. 107, №4. – P. 559–564.
28. Ma J. et al. Meta-analysis of long-term outcomes of drug-eluting stent implantations for chronic total coronary occlusions // *Hear. Lung J. Acute Crit. Care*. 2011. – Vol. 40, №3. – P. e32–e40.
29. Pleva L., Kukla P., Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: A systematic review // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 173–184.
30. Lou Y. et al. Five-Year Outcomes of Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stents Versus Second-Generation Durable Polymer Drug-Eluting Stents: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2019. – Vol. 33, №5. – P. 557–566.

31. Neumann F.J. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40, №2. – P. 87–165.
32. Montalescot G. et al. Duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: A review of the evidence // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, №7. – P. 832–847.
33. Винтизенко С.И., Огородова Л.М., Рукин К.Ю. и др. Роль генетических факторов в механизмах развития ремоделирования коронарных артерий после имплантирования стентов // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2015. – Т. 14, №1. – С. 102–109.
34. Nakamura D. et al. Different neoatherosclerosis patterns in drug-eluting - and bare-metal stent restenosis: Optical coherence tomography study // *Circ. J.* – 2019. – Vol. 83, №2. – P. 313–319.
35. Mehran R. et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: Classification and implications for long-term outcome // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100, №18. – P. 1872–1878.
36. Ryan T.J. et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88, №6. – P. 2987–3007.
37. Scanlon P.J. et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33, №6. – P. 1756–1824.
38. Buccheri D. et al. Understanding and managing in-stent restenosis: A review of clinical data, from pathogenesis to treatment // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8, №10. – P. E1150–E1162.
39. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры // *Российский кардиологический журнал.* – 2012. – №6. – С. 91–95.
40. Веселовская Н.Г. и др. Гендерные различия факторов риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – №5. – С. 64–69.
41. Epps K.C. et al. Sex differences in outcomes following percutaneous coronary intervention according to age // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2016. – Т. 9, №2 – P. S16–S25.
42. Persistent Sex Difference in Hospital Outcome following Percutaneous Coronary Intervention: Results from the New York State Repo | *Journal of Invasive Cardiology* // <https://www.invasivecardiology.com/article/7305>.
43. Argulian E. et al. Gender Differences in Short-Term Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Interventions // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Т. 98, №1. – С. 48–53.
44. Low Wang C.C. et al. Clinical update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus // *Circulation.* – 2016. – Т. 133, № 24. – С. 2459–2502.

45. Shen Y. et al. Reduced coronary collateralization in type 2 diabetic patients with chronic total occlusion // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Т. 17, №1. – С. 26–35.
46. Qin Z. et al. Remnant lipoproteins play an important role of in-stent restenosis in type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention: A single-centre observational cohort study // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – Т. 18, №1. – С. 11–20.
47. Yang C.D. et al. Visit-to-visit HbA1c variability is associated with in-stent restenosis in patients with type 2 diabetes after percutaneous coronary intervention // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2020. – Т. 19, №1. – P. 133-145
48. Майлян Д.Э. и др. Современное состояние проблемы in-stent рестенозов // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* –2015. – Т. 30, №10 (207). – С. 12–15.
49. Verschuren J.J.W. et al. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Restenosis: Results of the GENDER Study // *PLoS One.* –2012. – Vol. 7, № 8. – P. e42401-1–8.
50. Xuan Y. et al. Association between 3 IL-10 Gene Polymorphisms and Cardiovascular Disease Risk // *Med. (United States).* – 2016. – Vol. 95, №6. – P. e2846-1–11.
51. Yuepeng J. et al. Gene polymorphism associated with TNF- $\alpha$  (G308A) IL-6 (C174G) and susceptibility to coronary atherosclerotic heart disease // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, №2. – P. e13813-1–9.
52. Zhang M.M. et al. Heme oxygenase-1 gene promoter polymorphisms are associated with coronary heart disease and restenosis after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, №50. – P. 83437–83450.
53. Zhou S. et al. Associations Between Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase, Matrix Metalloproteinase 3, Angiotensinogen, and Angiotensin II Type 1 Receptor and Risk of Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-analysis // *Clin. Ther.* – 2020. – Vol. 42, №3. – P. 458–474.
54. Zhu M. et al. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting // *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* – 2017. – Vol. 18, №1. – P. 147032031668877-1–9.
55. Wang B.-J. et al. Association between three interleukin-10 gene polymorphisms and coronary artery disease risk: a meta-analysis. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. Vol. 8, №10. – P. 17842–17855.
56. Zholdybayeva E. V. et al. Genetic risk factors for restenosis after percutaneous coronary intervention in Kazakh population // *Hum. Genomics.* 2016. – Vol. 10, №1. – P. 15–23.
57. Pendyala L. et al. The Impact of Diabetes Mellitus on Long-Term Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Saphenous Vein Graft Interventions in the Drug-Eluting Stent Era // *J. Interv. Cardiol.* – 2014. – Vol. 27, №4. – P. 391–398.
58. Sun J. et al. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2020. – Vol. 34, №3. P. 108-120

59. O'Sullivan J. et al. MicroRNA Expression in Coronary Artery Disease // *MicroRNA*. – 2014. – Vol. 2, №3. – P. 205–211.
60. Lovren F. et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, №11 – P. S81–S90.
61. Schulte C., Karakas M., Zeller T. MicroRNAs in cardiovascular disease - Clinical application // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2017. – Vol. 55, №5. – P. 687–704.
62. Ren J. et al. Signature of Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers in Vulnerable Coronary Artery Disease // *PLoS One*. 2013. – Vol. 8, №12. – P. e80738-1–13.
63. Lovren F. et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, №11 – P. S81–S90.
64. Cho K.I. et al. Combined Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Long-Term Adverse Events in Patients Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention with a Drug-Eluting Stent // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e0133934-1–13.
65. Turak O. et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110, №10. – P. 1405–1410.
66. Nan J. et al. The predictive value of monocyte count to high-density lipoprotein cholesterol ratio in restenosis after drug-eluting stent implantation // *Int. J. Gen. Med.* – 2020. – Vol. 13. P. – 1255–1263.
67. Gabbasov Z. et al. Novel Biomarkers for Coronary Restenosis Occurrence After Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Diabetes Having Stable Coronary Artery Disease // *Clin. Appl. Thromb.* – 2018. – Vol. 24, №8. – P. 1308–1314.
68. Zhu X. et al. The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, №27. – P. e10679-1–7.
69. Rencuzogullari I. et al. Assessment of the relationship between preprocedural C-reactive protein/albumin ratio and stent restenosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *Rev. Port. Cardiol.* – 2019. – Vol. 38, №4. – P. 269–277.
70. Aksu U. et al. The association between CRP / Albumin ratio and in-stent restenosis development in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2019. – Vol. 33, №4. – P. e22848-1–6.
71. Ang L. et al. Elevated baseline serum fibrinogen: Effect on 2-year major adverse cardiovascular events following percutaneous coronary intervention // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, №11. – P. e006580-1–9.
72. Chen T., Sun J.L., Zhang J. The relationship between fibrinogen-to-albumin ratio and in-stent restenosis in patients with coronary artery disease undergoing drug-eluting stenting // *Coron. Artery Dis.* – 2020. – Vol. 31, № 7. – P. 586–589.
73. Cheng G. et al. Factors influencing stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease: A clinical trial based on 1-year follow-up // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 240–247.

74. Mayyas F.A. et al. Level and significance of plasma myeloperoxidase and the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol. 8, №6. – P. 1951–1957.
75. Cai A. et al. Baseline LDL-C and Lp(a) elevations portend a high risk of coronary revascularization in patients after stent placement // *Dis. Markers.* – 2013. – Vol. 35, №6. – P. 857–862.
76. Zheng D. et al. Baseline elevated Lp-PLA2 is associated with increased risk for re-stenosis after stent placement // *Lipids Health Dis.* – 2014. – Vol. 13, №1. – P. 41–48.
77. Исхаков М.М. и др. Феномен «No-reflow»: клинические аспекты неудачи реперфузии // *Казанский медицинский журнал.* – 2015. – Т. 96, №3. – С. 391–396.
78. Плечев В.В. и др. Прогнозирование рестеноза в коронарном стенте при остром коронарном синдроме // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2018. Т. 13, №4 (76). – С. 14–17.
79. Habara M., Terashima M., Nasu K. et al. Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: An optical coherence tomography study // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. Oxford Academic.* – 2013. – Vol. 14, №3. – P. 276–284.
80. Tang L. et al. The number of stents was an independent risk of stent restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Med. (United States).* – 2019. – Т. 98, №50.
81. Yi T., Zhao Z.W., Chen L.L. Over-expansion of second-generation drug-eluting stents, risk of restenosis, and relation to major adverse cardiac events // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2020. – Т. 21, №3. – С. 481–487.
82. Peng N. et al. Drug-Coated Balloons versus Everolimus-Eluting Stents in Patients with In-Stent Restenosis: A Pair-Wise Meta-Analysis of Randomized Trials // *Cardiovasc. Ther.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 1042329-1–11.
83. Lim K.S. et al. Histopathological Comparison among Biolimus, Zotarolimus and Everolimus-Eluting Stents in Porcine Coronary Restenosis Model // *Korean Circ. J.* – 2013. – Vol. 43, №11. – P. 744–751.
84. Chen Y. et al. Polymer-free drug-eluting stents versus permanent polymer drug-eluting stents: An updated meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, №15. – P. e15217-1–7.
85. Byrne R.A. et al. 2-Year Clinical and Angiographic Outcomes From a Randomized Trial of Polymer-Free Dual Drug-Eluting Stents Versus Polymer-Based Cypher and Endeavor, Drug-Eluting Stents // *J. Am. Coll. Cardiol. Elsevier.* – 2010. – Vol. 55, №23. – P. 2536–2543.
86. Cha J.-J. et al. Efficacy and Safety of Dual-Drug-Eluting Stents for de Novo Coronary Lesions in South Korea–The Effect Trial // *J. Clin. Med. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).* – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 69.
87. Junkar I. et al. Titanium Dioxide Nanotube Arrays for Cardiovascular Stent Applications // *ACS Omega. American Chemical Society.* – 2020. – Vol. 5, №13. – P. 7280–7289.



88. Hong S.J. et al. Pioglitazone Increases Circulating MicroRNA-24 With Decrease in Coronary Neointimal Hyperplasia in Type 2 Diabetic Patients – Optical Coherence Tomography Analysis // *Circ. J.* – 2015. – Vol. 79, №4. – P. 880–888.
89. Cheng L.-Y. et al. An Engineered Gene Nanovehicle Developed for Smart Gene Therapy to Selectively Inhibit Smooth Muscle Cells: An In Vitro Study // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, №4. – P. 1530-1–19.
90. Canfield J., Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions // *J. Pers. Med.* – 2018. – Vol. 8, №4. – P. 33–42.
91. Christ G. et al. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: The IDEAL-PCI registry // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4, №10. – P. 198–202.
92. Gilard M. et al. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: The randomized, multicenter ITALIC trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, №8. – P. 777–786.
93. Chang M., Park D.-W. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents: Shorter or Longer? // *Cardiol. Ther.* – 2014. – №3. – P. 1-12.
94. Gan J. et al. Rosuvastatin suppresses platelet derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via the MAPK signaling pathway // *Exp. Ther. Med.* – 2013. – Vol. 6, №4. – P. 899–903.
95. Wang P. et al. The characteristics and risk factors of in-stent restenosis in patients with percutaneous coronary intervention: what can we do // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2020. – Vol. 20, №1. – P. 510-1–6.
96. Liu J. et al. Effects of Probucol on Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, №4. – P. e0124021-1–13.



## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права

КАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
**О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР**  
**ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**  
№ 7921 от «3» февраля 2020 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):  
ЗЕМЛЯНСКАЯ НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА, ДЕРБИСАЛИНА ГУЛЬМИРА АЖМАДИНОВНА, АРИПОВ  
МАРАТ АСАНОВИЧ

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Оценка риска развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца

Дата создания объекта: 02.09.2019





Құжат тексеру скарларына: <http://www.kazpatent.kz/> сайтының  
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады: <https://copyright.kazpatent.kz>  
Подлинность документа возможно проверить на сайте: [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право»: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП Оспанов Е.К.



## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права

КАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН



**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
**О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР**  
**ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**  
№ 17764 от «20» мая 2021 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ав):  
ЗЕМЛЯНСКАЯ НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА, ДЕРБИСА ТИНА ГУЛЬМИРА АЖМА ТИНОВНА, АРИПОВ  
МАРАТ АСАНОВИЧ

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Бальная шкала оценки риска развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с  
ишемической болезнью сердца

Дата создания объекта: 01.05.2021



Құжат тектi ұсынылғын <http://www.kazpatent.kz/rz> сайтымен  
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болсады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>


Подписано ЭЦП

Абулкаиров Н.А.



## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Решение локально-этического комитета НАО «МУА»

 **«АСТАНА МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КеАҚ**  
**Локальды Биоэтикалық комитет**

---

**Решение ЛЭК НАО МУА**

Заседание № 1  
Протокол № 1

Дата (Д/М/Г) 21.11.19 г.  
Присвоенный номер 2019.1.2

Название протокола: Оценка риска развития рестеноза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца					
Основной исследователь:		Землянская Н.С. Научный руководитель: к.м.н., доц. Дербисалина Г.А.			
Институт:					
Рассмотренные элементы		✓ Приложены		Не приложены	
Повторное рассмотрение да нет ✓		Дата предыдущего рассмотрения:			
Решение:		✓ Разрешено (Р) Разрешено с рекомендациями (Рек) Повторная заявка (ПЗ) Не разрешено (НР)			
№	Голосование членов ЛЭК	решение			
		Р	Рек	ПЗ	НР
1	Тажобаева Дамира Сабировна	✓			
2	Хамчиев Курейш Мавлович	✓			
3	Бекбергенова Жанагуль Боранбаевна (воздержалась)				
4	Канбаба Махамбет Бекболатулы	✓			
5	Аканов Амангали Балтабекович	✓			
6	Базарова Анна Викентьевна	✓			
7	Дербисалина Гульмира Аждадиновна (воздержалась)				
8	Латьшова Наталья Александровна	✓			
9	Жусупова Гульнара Даригеровна	✓			

Примечание: Р - Разрешено; Рек - Разрешено с рекомендациями; ПЗ - Повторная заявка; НР - Не разрешено

**Обсуждение:**  
Были рассмотрены документы исследования на предмет этической совместимости, представленные на рассмотрение Локального Биоэтического комитета. Дизайн данного исследования не требует вмешательства, является наблюдательным.

**Принятое решение:**  
Одобрить и рекомендовать к исполнению мероприятий по выполнению исследования с последующим мониторингом исполнения с учетом этических норм при тестировании объектов исследования. Назначить следующее слушание через 12 месяцев по предварительным результатам исследования с учетом рекомендаций ЛЭК.

Подпись: \_\_\_\_\_

Председатель ЛЭК НАО МУА  
Д.м.н., проф. Тажибаева Д.С.

Секретарь ЛЭК НАО МУА  
MD, MSh Бекбергенова Ж.Б.  
Дата 28.11.19