

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

Германов Владимир Андреевич

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РЕСТЕНОЗА ПОСЛЕ
СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С
ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Вачев Алексей Николаевич

Самара – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Острый коронарный синдром: понятие и тактика лечения	14
1.2. Современная технология стентирования коронарных артерий.....	16
1.3. Осложнения ЧКВ.....	19
1.4. Внутристентовый рестеноз.....	22
1.5. Факторы риска развития рестеноза	27
1.6. Тактика ведения пациентов после экстренного ЧКВ	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1. Общий дизайн исследования.....	38
2.2. Общая характеристика пациентов	39
2.2.1. Критерии включения, невключения и исключения пациентов и деление их на группы.....	39
2.2.2. Характеристика пациентов.....	43
2.3. Методы обследования пациентов	48
2.3.1. Первый этап	48
2.3.2. Второй этап	53
2.4. Методы лечения пациентов.....	56
2.5. Методы статистического анализа.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
3.1. Исследуемые факторы риска.....	62
3.1.1. Общие факторы риска.....	64
3.1.2. Нарушения сердечного ритма и проводимости как факторы риска развития рестеноза	67
3.1.3. Локальные факторы риска.....	71
3.2. Оценка вероятности развития рестеноза в зависимости от сочетания общих и местных факторов риска	74

3.3. Прогнозирование времени развития рестеноза в зависимости от сочетания общих и местных факторов риска.....	78
3.4. Клинические примеры этапа I.....	80
3.5. Оценка эффективности индивидуализированного алгоритма комплексного обследования пациентов после стентирования коронарных артерий по поводу ОКС.....	87
3.6. Клинические примеры этапа II.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности во всем мире (Sanchis-Gomar F. et al. 2016; Roth G.A. et al. 2017). В настоящее время смертность от ИБС составляет более 1/3 среди всех причин смерти людей в возрасте старше 35 лет (Nichols M. et al. 2014, Nowbar A.N. et al. 2019). В Российской Федерации общая заболеваемость ИБС за 2021 год превысила 5101 на 100 тыс. взрослого населения (Бойцов С.А. и др. 2023). В структуре заболеваемости ИБС преобладает хроническое течение заболевания. Тем не менее, ежегодно в нашей стране фиксируют около 520 тыс. больных с острым нарушением коронарного кровообращения. Острый коронарный синдром (ОКС) – клиническое состояние, которое без своевременной и адекватной помощи может закончиться инфарктом миокарда (ИМ). В структуре ОКС преобладает нестабильная стенокардия (НС) – 63,6%. На долю ИМ приходится 36,4%. Внутригоспитальная летальность среди пациентов с ОКС составляет от 4 до 12%. В течение 1 года после перенесенного ОКС летальный исход регистрируют у 10% пациентов (Ibanez B. et al. 2017). По данным регистра Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) смертность в течение 5 лет после перенесенного ОКС составляет 20%. При этом в случае перенесенного ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) электрокардиограммы (ЭКГ) в структуре смертности значительно преобладает внегоспитальная летальность (87% при ИМ и 97% при НС) (Барбараш О.Л. и др. 2020).

На современном этапе стентирование коронарных артерий признается методом выбора в лечении большинства больных с ОКС ввиду того, что данная стратегия способствует снижению смертности, а также риска возникновения

повторного ИМ в сравнении с другими методами лечения (Коков Л.С. и др. 2019, Ibanez V. et al. 2017). Однако имплантация стентов ассоциирована с глубокой травмой сосудистой стенки, а именно, с травмой эндотелия коронарных артерий. Данная травма запускает воспалительную реакцию и репарацию, что в сочетании с уже имеющимся атеросклеротическим процессом приводит к возникновению рестеноза в стентированной артерии, стеноза вне стентированного участка, а также к тромбозу стента (Терещенко А.С., Меркулов Е.В. и др. 2019). По различным оценкам рестеноз может развиваться у 3-20% пациентов после стентирования коронарных артерий с использованием стентов с лекарственным покрытием (СЛП) и у 20-40% - при применении голометаллических стентов (ГМС) (Buccheri D. et al. 2016).

Несмотря на более благоприятный прогноз в отношении развития рестеноза при применении СЛП (Бочаров А.В., Попов Л.В. и др. 2021), частота имплантации ГМС при ОКС в Российской Федерации остается высокой (Алекян Б.Г. и др. 2018). Выбор ГМС во многом обусловлен необходимостью выполнения экстренного вмешательства и недостаточной материально-технической оснащённостью стационаров. Именно поэтому после операции стентирования коронарных сосудов профилактика развития рестеноза, его наиболее раннее выявление и стратегия дальнейшего лечения имеют важнейшее значение.

У большинства пациентов процесс рестеноза протекает бессимптомно до момента возникновения повторного ОКС, при котором зачастую не удается избежать развития ИМ. Очевидно, что своевременное выявление рестеноза и модификация лечебной тактики позволили бы предотвратить повторное острое ишемическое повреждение миокарда.

Основным видом диагностики рестеноза коронарных артерий является коронарная ангиография (КАГ). Но плановую повторную КАГ после стентирования по поводу ОКС проводят в течение 1 года у очень ограниченного числа пациентов «высокого риска». Из современных

рекомендаций следует, что выполнять визуализирующие исследования с нагрузкой через 6 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) необходимо лишь весьма ограниченной группе пациентов после вмешательств высокого риска, а абсолютному большинству – через 1 год после операции. Таким образом, контрольную КАГ выполняют только при наличии выраженных симптомов ишемии миокарда, т.е. в тех случаях, когда степень рестеноза принимает критические значения. В то же время, у большого количества людей рестеноз развивается бессимптомно вплоть до манифестации в форме ОКС. Именно поэтому определение степени риска развития рестеноза у каждого конкретного пациента после выполнения стентирования по поводу ОКС относится к социально значимой и актуальной задаче современной медицины.

Степень разработанности темы исследования

На современном этапе изучения развития внутривенного рестеноза доказанными общими факторами риска считают сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ) и неадекватную лекарственную терапию. Наиболее значимыми местными факторами в развитии рестеноза признаны большая длина и извитость стентированного участка, а также диффузное поражение дистального русла стентированной артерии. К предикторам рестеноза с позиций техники вмешательства относят малый минимальный просвет сосуда после имплантации стента, недораскрытие или перераскрытие, поломку балок стента (Moussa I.D. et al. 2020). Другие факторы, влияющие на развитие рестеноза, находятся в стадии изучения.

В частности, в настоящее время нет данных, указывающих на значение и зависимость развития рестеноза в стентированных артериях от наличия аритмий и нарушений проводимости. Также не разработан алгоритм, позволивший бы индивидуализированно учитывать риск развития рестеноза

коронарных артерий после стентирования по поводу ОКС у каждого конкретного пациента с учетом индивидуального сочетания общих и местных факторов риска. Ни в одних общепринятых рекомендациях нет указания на возможное время выполнения повторной плановой КАГ с целью своевременного выявления рестеноза после ЧКВ по поводу ОКС.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных после стентирования коронарных артерий по поводу ОКС посредством разработки индивидуализированного алгоритма раннего выявления рестеноза и его коррекции.

Задачи исследования

1. Уточнить значимость различных общих и местных факторов риска в отношении развития рестеноза коронарных артерий у пациентов после стентирования по поводу ОКС.

2. Определить влияние нарушений сердечного ритма и проводимости на развитие внутривентрикулярного рестеноза у пациентов после экстренного ЧКВ по поводу ОКС.

3. Создать программу для электронно-вычислительной машины (ЭВМ) для определения степени риска развития рестеноза, а также предполагаемого времени его формирования, на основании которой разработать индивидуализированный алгоритм ведения больных после стентирования коронарных артерий по поводу ОКС.

4. Оценить клиничко-функциональную эффективность разработанного индивидуализированного алгоритма комплексного обследования больных после стентирования коронарных артерий по поводу ОКС.

Научная новизна

1. Впервые доказано влияние нарушений сердечного ритма на вероятность и скорость развития внутрисстенного рестеноза.
2. Впервые разработана программа для ЭВМ по расчету риска развития рестеноза коронарных артерий, позволяющая прогнозировать вероятность и время развития внутрисстенного рестеноза у пациентов с ОКС с учетом индивидуального сочетания общих и местных факторов риска (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020617227 от 15.06.2020).
3. Впервые разработан и клинически апробирован индивидуализированный алгоритм комплексного обследования пациентов после стентирования по поводу ОКС для своевременного выявления рестеноза, снижающий вероятность развития повторного ОКС с вовлечением стентированной артерии.

Теоретическая и практическая значимость

1. Доказанное в ходе исследования влияние нарушений сердечного ритма на развитие внутрисстенного рестеноза после стентирования коронарных артерий по поводу ОКС является основанием для признания гемодинамически значимых аритмий еще одним фактором риска развития рестеноза.
2. Разработанная «Программа по расчету риска развития рестеноза коронарных артерий» может быть использована для прогнозирования вероятности и времени развития внутрисстенного рестеноза у пациентов после ЧКВ по поводу ОКС.
3. Разработанный индивидуализированный алгоритм комплексного обследования пациентов после стентирования по поводу ОКС может

применяться для осуществления индивидуального подхода и выбора оптимальной тактики послеоперационного ведения пациента с целью своевременного выявления рестеноза и снижения вероятности развития повторного ОКС.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на тщательном изучении и анализе литературных данных по эпидемиологии, этиологии, патогенезу и методах профилактики и коррекции внутрисенцового рестеноза, оценке актуальности и степени разработанности темы диссертации. План выполнения этапов диссертационного исследования был разработан в соответствии с поставленной целью и задачами, определены объекты и выбран комплекс современных методов исследования.

Дизайн исследования включал в себя 2 этапа. Объектами первого этапа исследования после применения критериев включения, невключения и исключения стали 387 пациентов, которым в период с 2012 по 2018 гг. было выполнено экстренное стентирование по поводу ОКС и у которых были показания для повторного выполнения КАГ. Среди данных пациентов производили тщательный анализ возможных факторов риска развития внутрисенцового рестеноза, выявляемых посредством ретроспективной оценки данных историй болезни, а также с помощью клинических и инструментальных методов исследования. Объектами второго этапа исследования стали 112 пациентов, стентированных по поводу ОКС в 2019-2020 гг, рандомизированных на 2 когорты. У данных пациентов с помощью анализа клинических данных и данных инструментальных методов исследования оценивали эффективность разработанного алгоритма комплексного обследования пациентов после стентирования по поводу ОКС.

Статистическая обработка данных была выполнена с помощью

программного обеспечения Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США), Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), SPSS Statistics (IBM, США).

Положения, выносимые на защиту

1. Посредством разработанного алгоритма комплексного обследования пациентов после стентирования по поводу ОКС возможно индивидуализировать мониторинг и тактику ведения пациентов с учетом выраженной коморбидности и улучшить результаты их лечения за счет снижения частоты развития внутрисстенного рестеноза и повторного ОКС в бассейне стентированной артерии.

2. Нарушения сердечного ритма, сопровождающиеся длительными паузами между сокращениями желудочков ($RR > 1,5$ с), а также ранняя желудочковая экстрасистолия являются факторами риска развития внутрисстенного рестеноза у пациентов после стентирования по поводу ОКС.

Степень достоверности

Степень достоверности диссертационного исследования обусловлена достаточным объемом клинического материала (499 пациентов), использованием современных и актуальных методов обследования, качественной математической обработкой данных в соответствии с принципами доказательной медицины.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской конференции с международным участием Аспирантские чтения - 2019 (г. Самара), Всероссийской конференции с международным участием

Аспирантские чтения - 2020 (г. Самара), на Российском национальном конгрессе кардиологов (с международным участием) «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения», на Всероссийской он-лайн конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (2020 г.), на Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2021), на конгрессах Европейского кардиологического общества 2021 г. и 2022 г.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты применяются в преподавании курса сердечно-сосудистой хирургии на кафедре факультетской хирургии для студентов, ординаторов и аспирантов, а также используются в практической работе в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения клиник факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи исследования, проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработаны алгоритм и методология исследований. Автор самостоятельно проводил клиническую часть исследования, оперировал не менее 40% больных, вошедших в исследование, является автором «Программы по расчету риска развития рестеноза коронарных артерий» (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2020617227 от 15.06.2020). Автором самостоятельно проведен сбор данных и их статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России «Комплексное лечение пациентов с заболеваниями аорты и ее ветвей». Номер государственной регистрации темы – 114071570015.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки) в следующих областях: хирургическое, включая эндоваскулярное, лечение заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем; профилактика, диагностика и лечение осложнений хирургических, включая эндоваскулярные, методов лечения заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из которых 2 статьи – в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, 1 статья – в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программы по расчету риска развития рестеноза коронарных артерий» (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2020617227 от 15.06.2020).

Структура и объем работы

Текст диссертационной работы изложен на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения и 3 глав, включая обзор литературы, материалы и методы исследования, главу, посвященную результатам собственных исследований и заключения. Работа содержит 17 таблиц, иллюстрирована 25 рисунками. Список литературы содержит 133 источника, из них отечественных – 44, зарубежных – 89.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Острый коронарный синдром: понятие и тактика лечения

ОКС - группа клинических симптомов, указывающих на острую ишемию миокарда. ОКС принято делить на ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) ЭКГ и ОКСбпST [27, 29, 65, 69, 84, 108]. Наличие повышенных значений маркеров некроза (тропонины, МВ-фракция креатинфосфокиназы) обуславливает дальнейшее подразделение ОКСбпST на ИМ без зубца Q, при котором наблюдается их повышенный уровень, и НС, при которой уровень маркеров некроза миокарда остается неизменным [29, 32, 34, 65, 69, 84].

В Российской Федерации ежегодно регистрируют около 520 тыс. случаев ОКС. При этом согласно данным Московского регистра, в его структуре преобладает ОКСбпST, доля которого составляет 71,7% [29].

Выживаемость этих больных в течение 5 лет составляет 80%. Большая часть летальных исходов происходит после выписки из стационара – от 87 до 97% [29].

Ведущим методом лечения ОКС является реваскуляризация миокарда [17, 19, 21, 23, 24, 27, 29, 40]. В настоящее время существует 2 основных способа восстановления кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСА): медикаментозный и хирургический [2, 4, 7, 31, 32, 73, 98].

Медикаментозное лечение представляет собой тромболитическую терапию. Хирургический метод представлен двумя технологиями: рентгенэндоваскулярный метод и метод «открытой» реваскуляризации. Целью рентгенэндоваскулярного лечения является реваскуляризация симптом-связанной артерии методом ЧКВ: баллонной ангиопластики или стентирования. При невозможности выполнения ЧКВ рекомендована хирургическая реваскуляризация миокарда методом операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ) [4, 27, 65, 84, 98].

Первичное ЧКВ сегодня признано предпочтительной стратегией реперфузии у пациентов с ОКСпST в течение 12 часов от момента возникновения симптомов при условии реваскуляризации в течение 120 минут после постановки диагноза [29, 84]. По прошествии более 12 часов первичное ЧКВ показано при наличии симптомов, подтверждающих ишемию, гемодинамическую нестабильность или жизнеугрожающие аритмии [107, 120]. У бессимптомных пациентов ЧКВ окклюзированной инфаркт-связанной артерии более, чем через 48 часов от начала заболевания, не показано [28, 33, 85, 101].

Время и способ реваскуляризации миокарда у больных с ОКСбпST определяют в зависимости от многих факторов, включающих в себя клинические проявления, сопутствующие заболевания, стратификацию риска на основании шкалы GRACE 2.0. Первичное ЧКВ рекомендовано незамедлительно выполнять пациентам с продолжающимися симптомами ишемии миокарда при наличии одного из следующих факторов очень высокого риска: гемодинамической нестабильности или кардиогенного шока; рецидивирующих или продолжающихся ангинозных болей, рефрактерных к медикаментозной терапии; жизнеугрожающих аритмий или остановки сердца; механических осложнений ИМ; острой сердечной недостаточности; повторяющихся динамических изменений сегмента ST или волны T на электрокардиограмме (ЭКГ). Ранняя инвазивная стратегия (менее 24 часов) рекомендована пациентам с как минимум одним из критериев высокого риска: повышение или снижение уровня сердечных тропонинов, указывающее на ИМ; динамическое изменение сегмента ST или волн T (как симптомные, так и бессимптомные); оценка более 140 баллов по шкале GRACE 2.0 [29, 65, 84].

При наличии факторов среднего риска (СД, почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин на 1.73 м^2 , фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40%, застойная сердечная недостаточность; ранняя постинфарктная стенокардия; недавнее ЧКВ или АКШ

(менее 30 дней); оценка от 109 до 140 баллов по шкале GRACE 2.0). При возврате симптомов или выявлении ишемии миокарда с помощью неинвазивных нагрузочных проб рекомендована инвазивная стратегия реперфузии в период до 72 часов.

При отсутствии симптомов ишемии и факторов риска решение о необходимости инвазивной реваскуляризации принимают на основании результатов нагрузочных тестов [20, 29, 30, 31, 32, 33].

1.2. Современная технология стентирования коронарных артерий

После соответствующей подготовки пациента, включающей в себя анестезиологическое пособие, антикоагуляционную терапию и обработку места пункции, выполняют артериальный доступ посредством пункции лучевой или бедренной артерии (трансрадиальный и трансфemorальный доступ соответственно). В течение последних нескольких лет было проведено несколько рандомизированных исследований для определения оптимального артериального доступа [5, 21, 55, 129]. Самым крупным из них явилось исследование MATRIX (The Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of angioX) [129], в котором приняли участие 8404 пациента с ОКС (48% ОКСпST). Пациенты были рандомизированы по трансрадиальному и трансфemorальному доступам. Для трансрадиального доступа было характерно меньшее число кровотечений из места пункции и сосудистых осложнений, редкая необходимость трансфузии. В сравнении с ранее проведенными исследованиями было выявлено статистически значимое снижение смертности у пациентов, которым выполнялся трансрадиальный доступ [87, 116].

После успешного осуществления доступа с помощью соответствующих катетера, проводника и контрастного вещества выполняется диагностическая КАГ. При обнаружении пораженного участка выполняют ангиопластику

коронарной артерии с помощью баллонного катетера, после чего в зону стеноза устанавливают стент или несколько стентов соответствующего диаметра и протяженности.

Стентирование с использованием ГМС связано с более низким риском развития повторного ИМ и повторной реваскуляризации целевого сосуда в сравнении с ангиопластикой. Но при этом не было констатировано снижения смертности в сравнении с изолированной чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластикой [46, 96, 109, 126]. В то же время, применение СЛП при первичном ЧКВ приводит к снижению риска повторной реваскуляризации целевого сосуда в сравнении со стентированием с использованием ГМС [2, 3, 11, 12, 35, 91, 125].

Многососудистое поражение широко распространено среди пациентов с ОКСпСТ ($\approx 50\%$) [38, 65, 84]. В то время как существуют рекомендации выполнения вмешательства лишь на ИСА, существуют доказательства, поддерживающие одномоментную (превентивную) реваскуляризацию других значимых поражений коронарных артерий. Были опубликованы данные о том, что пациенты с выраженным поражением других бассейнов коронарных артерий, отличных от ИСА, имеют более низкую частоту возврата сегмента ST к изолинии и неблагоприятный прогноз после первичного ЧКВ [32].

Было проведено 4 рандомизированных клинических исследования, сравнивавших ЧКВ ИСА и полную реваскуляризацию: PRAMI (the Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) в которое были включены 465 пациентов с периодом наблюдения 23 месяца; CvLPRIT (the Complete Versus Lesion-Only Primary PCI Trial) (296 пациентов, 12 месяцев наблюдения); DANAMI-3-PRIMULTI (the Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease) (627 пациентов, срок наблюдения 27 месяцев) и Compare-Acute (the Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With Multivessel disease) [79] (885 пациентов,

12 месяцев наблюдения). ЧКВ неинфаркт-связанной артерии проводилось при первичном вмешательстве (PRAMI и Compare-Acute), этапно в течение госпитализации (DANAMI-3-PRIMULTI) или в любое время до выписки одновременно или этапно (CvLPRIT). Показаниями к ЧКВ других коронарных артерий были стенозы 50% и более по данным ангиографии (PRAMI), стенозы более 70% (CvLPRIT) или на основании данных о фракционном резерве кровотока (ФРК) (DANAMI-3-PRIMULTI и Compare-Acute). Частота неблагоприятных исходов была значительно снижена среди пациентов, которым была выполнена полная реваскуляризация. Это было продемонстрировано во всех четырех исследованиях. Общая летальность статистически не различалась во всех этих исследованиях. Значительно снижена была частота повторной интервенции в группе полной реваскуляризации в исследованиях PRAMI, DANAMI 3-PRIMULTI и Compare-Acute. Частота нефатального ИМ была снижена в группе реваскуляризации не-ИСА только в исследовании PRAMI [68, 79, 114]. На основании полученных данных в настоящее время рекомендовано проводить реваскуляризацию не-ИСА у пациентов с ОКСпST при многососудистом поражении перед выпиской из стационара. Поскольку оптимальное время реваскуляризации (одномоментной или этапной) не было изучено, пока не существует рекомендации в пользу одномоментного или этапного многососудистого ЧКВ [56].

По поводу тактики при ОКСбпST, выполнено несколько проспективных рандомизированных исследований. В них изучали полноту (полное или неполное) и время (одномоментное или этапное) реваскуляризации. На основании этих исследований рекомендовано придерживаться стратегии полной реваскуляризации гемодинамически значимых поражений у пациентов с ОКСбпST с многососудистым поражением. Одни исследования продемонстрировали преимущества раннего вмешательства в сравнении с консервативным подходом у пациентов с ОКСбпST, вне зависимости от

возможности идентификации и/или лечения ИСА [68, 85, 101]. Кроме того, при многососудистом ЧКВ по поводу ОКСбпСТ был продемонстрирован неблагоприятный прогностический эффект неполной реваскуляризации. Число баллов более 8 по данным исследования SYNTAX (SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery) оказалось независимым фактором, связанным с неблагоприятным 30-дневным и 1-годовым прогнозом, включая более высокую частоту смертности после ЧКВ у пациентов с ОКС среднего и высокого рисков [68]. Было показано, что решение о полной реваскуляризации должно приниматься с учетом возраста, общего клинического состояния больного и сопутствующих заболеваний. Принятие решения об одномоментной коррекции всех гемодинамически значимых поражений или об этапной коррекции должно быть основано на клинических проявлениях, сопутствующей патологии, комплексности коронарной анатомии, ФВЛЖ, и способе реваскуляризации [29, 68].

1.3. Осложнения ЧКВ

Среди осложнений ЧКВ выделяют интраоперационные и постоперационные.

К интраоперационным осложнениям относят перфорацию коронарной артерии, которая приводит к 5-кратному увеличению риска летального исхода в 30-дневный период после операции. Частоту данного осложнения оценивают в 0,5% [93, 121]. В большинстве ситуаций перфорация возникает при неоптимальном позиционировании баллонного катетера или стента. Также риск перфорации повышается при выраженном кальцинозе и при применении устройств для атерэктомии и в зоне установки шунта после операции АКШ [61].

Другим интраоперационным осложнением является острое закрытие просвета сосуда в ходе процедуры из-за диссекции, формирования тромбов,

тромбоэмболии, атероэмболии или спазма артерии. Частоту данного осложнения оценивают в настоящее время как 0,3% [72, 76, 83, 94].

Дистальная эмболизация стентов, катетеров и проводников, применяемых во время операции, происходит в 0,3% [76].

С применением стентов нового поколения существует вероятность продольной деформации стента ввиду малого диаметра его балок. Подобная деформация ведет к протрузии балок стента в просвет сосуда с последующим увеличением риска тромбоза стента [61, 76].

Среди других интра- и периоперационных осложнений выделяют диссекцию стентированной артерии, интрамуральную гематому, ишемию миокарда, ИМ, кровотечение из места пункции, забрюшинную гематому, атероэмболию, острую почечную недостаточность, инсульт, гипертензивные реакции, аритмии [61, 68].

К послеоперационным осложнениям относят рестеноз, тромбоз стента, инфицирование стентированного участка и формирование аневризмы [1, 6, 19, 20, 32, 74].

Инфицирование стентированного участка происходит очень редко, но потенциально ведет к таким жизнеугрожающим состояниям, как грибковая аневризма и перфорация коронарной артерии [74].

Формирование аневризмы в зоне стентирования происходит крайне редко и, в большинстве случаев ассоциировано с воздействием лекарственного покрытия на стенку артерии [61].

Тромбоз стента является экстренной ситуацией и приводит к смерти 20-40% больных, ИМ (50-70%) или необходимости экстренной повторной реваскуляризации [52]. Хотя применение СЛП снижает частоту развития рестеноза в сравнении с ГМС, частота тромбоза зависит от типа стента [68]. Академическим исследовательским консорциумом ARC были введены следующие временные рамки тромбоза. Определенный тромбоз – достоверно о развитии тромбоза судят на основании ангиографических данных или данных

аутопсии, свидетельствующих о тромботической окклюзии стента. Вероятный тромбоз устанавливается при любой внезапной смерти в течение 30 дней после имплантации стента или любом ИМ в территории имплантированного стента вне зависимости от времени. Возможный тромбоз – любая неясная смерть через 30 дней по окончании периода наблюдения. Ранний тромбоз делится на острый (0-24 часа), подострый (24 часа – 30 дней), поздний (более 30 дней – 1 год), сверхпоздний (более 1 года) [61, 68].

Развитию тромбоза способствуют многочисленные факторы риска, важность которых может варьировать. Ранние неблагоприятные события могут быть связаны с остаточным тромбом в зоне целевого поражения, пролапсом бляшки или разрывом меди артерии, мальаппозицией стента, имплантацией меньшего, чем необходимо, размера стента и/или его недораскрытие, а также низкая приверженность к двойной дезагрегантной терапии (ДДТ). Другими факторами, связанными с ранним и поздним тромбозом, являются длина целевого поражения и/или длина стентированного участка, «перехлест» стентов, малый диаметр целевой артерии, сниженная ФВЛЖ. С развитием позднего тромбоза коррелируют такие факторы, как молодой возраст, курение и многососудистое поражение. Также важно отметить, что антипролиферативные характеристики СЛП, которые снижают частоту рестеноза в сравнении с ГМС, также являются ответственными за развитие позднего и/или сверхпозднего тромбоза стента после их установки, в частности, при отсутствии пролонгирования (более 1 года) ДДТ [52, 57, 68].

Механизмы тромбоза стента могут различаться в зависимости от времени события. Периоперационный острый тромбоз стента (от момента имплантации и до 30 дней) связаны в основном с механическими проблемами самого стента, неадекватным угнетением функции тромбоцитов или наличием у пациента протромботических факторов риска. Поздний тромбоз стента (до 1 года) и сверхпоздний тромбоз стента (после 1 года) чаще возникает из-за отсроченной реэндотелизации и ингибирования сосудистой репарации [52, 57, 61, 66].

1.4. Внутривенный рестеноз

Одним из частых осложнений после ЧКВ при ОКС является рестеноз. Рестенозом принято считать уменьшение диаметра просвета артерии в стентированном сегменте или в 5 мм от его края до 50% и более после выполненного ЧКВ [12, 18, 39, 44, 48, 56, 122].

Рестеноз – прогрессирующее явление, которое с клинической точки зрения у 50% больных манифестирует как стенокардия или ОКС. Из них 18,7% составляет ОКСбпST, а 8,7% – ОКСпST. Повторную инвазивную реваскуляризацию миокарда выполняют примерно 10-15% пациентам, перенесшим ЧКВ. [56, 105]. У ряда больных развитие рестеноза протекает бессимптомно, и его выявляют лишь при проведении нагрузочных проб или случайно во время выполнения КАГ при поражении других ветвей коронарных артерий.

В эпоху баллонной ангиопластики частота развития рестеноза составляла 32-55% [46, 125]. После внедрения стентирования с использованием ГМС его частота снизилась до 17-41% [54, 115]. Для улучшения результатов ЧКВ были разработаны СЛП и модернизированная платформа стента (тонкостенные кобальт-хромовые балки вместо стальных балок с толстыми стенками). В настоящее время докладывают о частоте развития рестеноза в пределах 3-20% при условии использования современных СЛП [115].

Время развития рестеноза также зависит от вида ЧКВ и типа имплантируемого стента. Очень ранний рестеноз характерен для баллонной ангиопластики и возникает в первые 24 часа после ЧКВ (при исключении тромбоза стента) и обусловлен ранним эластическим возвратом. При стентировании возможно развитие пролабирования атеросклеротической бляшки через ячейки стента. Ранний рестеноз (менее 3 месяцев после ЧКВ) наблюдается редко, и его появление ассоциировано с агрессивным развитием рестеноза. При стентировании с использованием ГМС рестеноз чаще всего

наблюдают в период 5 месяцев после вмешательства, а после имплантации СЛП – между 8 и 13 месяцами. При этом ведущими механизмами развития рестеноза признается неоинтимальная гиперплазия и реакция гиперчувствительности на полимер. Поздний рестеноз, через несколько лет после ЧКВ, встречается нечасто и, как правило, обусловлен прогрессирование основного заболевания – атеросклероза [22, 56, 68, 115].

Патогенез рестеноза после стентирования артерий

Выделяют три основных механизма, лежащих в основе развития рестеноза:

- 1) Ранний эластический возврат;
- 2) Сосудистое ремоделирование, зависящее от состояния путей оттока;
- 3) Неоинтимальная гиперплазия.

Первый механизм типичен для процедуры изолированной баллонной ангиопластики. Сегодня использование этой хирургической техники является редким исключением. Большинство рестенозов обусловлено ремоделированием и неоинтимальной гиперплазией из-за неудовлетворительных путей оттока [56].

Эластический возврат и сосудистое ремоделирование

Внутренняя и наружная эластические мембраны эпикардальных коронарных артерий человека содержат эластические волокна, которые стремятся вернуть стенку в исходное состояние после перерастяжения артерии баллоном. Это приводит к потере площади просвета до 40% и происходит в течение нескольких секунд или минут после сдувания баллонного катетера. Сосудистое ремоделирование развивается в ответ на повреждение как со стороны меди, так и со стороны адвентиции.

Данные механизмы рестеноза были практически нивелированы с началом применения стентов. Тем не менее, согласно морфологическому исследованию зон внутрискелетного рестеноза, вклад эластического возврата в степень уменьшения просвета сосуда при стентировании составляет до 30% [92].

Неоинтимальная гиперплазия

Данный механизм рестеноза характерен для стентированных участков артерии. Внутрискелетовый рестеноз – это, прежде всего, неспецифический воспалительный ответ на повреждение сосудистой стенки. Дело в том, что травма при расширении скелета в просвете сосуда характеризуется механическим растяжением и сопровождается разрывом внутренней эластической мембраны, повреждением эндотелия и диссекцией средней оболочки артерии. Естественный ответ на это – неспецифическое воспаление и эпителизация.

При применении СЛП происходит замедление реэпителизации за счет покрытия скелетов антипролиферативными агентами (ингибиторами механистической мишени рапамицина либо паклитакселом). Это сопровождается таким состоянием, как эндотелиальная дисфункция, характеризующимся дисбалансом между веществами с сосудорасширяющим, антимиотическим и антитромбогенным эффектом, и веществами с сосудосуживающим, протромботическим и пролиферативным эффектами. Среди наиболее важных сосудорасширяющих молекул в артериях мышечного типа, в частности, является монооксид азота (NO), который ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию и миграцию лейкоцитов, также как и пролиферацию гладкомышечных клеток [81, 89].

NO, главным образом, секретируется эндотелиальными клетками и играет ключевую роль в вазомоторной функции коронарных артерий, процессах воспаления, тромбоза и формирования неоинтимы артерий [81]. Развитие эндотелиальной дисфункции сопровождается снижением доступности NO, что в конечном итоге приводит к неуправляемому процессу эпителизации за счет митотической гиперплазии [67, 78, 113].

Известно несколько механизмов, которые приводят к эндотелиальной дисфункции после имплантации скелетов. Это такие, как сниженная биодоступность вазорелаксантов (NO), сопровождающаяся относительным

избытком сосудосуживающих факторов; воспаление как ответ на механическую травму; нарушенное созревание и мобилизация эндотелиальных стволовых клеток, прямое токсическое действие лекарственного препарата либо полимера стента, гиперчувствительность к полимеру стента или его покрытию, повышенное образование свободных радикалов [78, 81, 113]

Эндотелиальная дисфункция сама по себе является повышенным риском тромбоза стента. Травма эндотелия инициирует синтез таких провоспалительных цитокинов и факторов роста, как фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный, инсулиноподобный и трансформирующий факторов роста (PDGF, IGF, TGF), а также фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [70]. Кроме того, повреждение эндотелия способствует активации и агрегации тромбоцитов, также продуцирующих цитокины (PDGF, фактор роста соединительной ткани (CTGF), VEGF, IGF, эпидермальный фактор роста (EGF), TGF- β , интерлейкин-1, интерлейкин-8). Травма эндотелия способствует инфильтрации зоны имплантации стента иммунокомпетентными клетками (моноциты, макрофаги, лимфоциты) и дальнейшей продукции ими медиаторов воспаления. В случае гиперчувствительности к материалу балок, полимеру или лекарственному препарату, покрывающему стент, наблюдают повышенную инфильтрацию эозинофилами [22, 43, 70, 77].

Хроническое воспаление вследствие повреждения стенки артерии стимулирует миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) и миофибробластов из адвентиции и меди к интиме, их пролиферацию и активацию, сопровождающуюся синтезом экстрацеллюлярного матрикса [18, 22, 25, 43, 56, 105, 122]. Пролиферация ГМК и фибробластов и синтез ими коллагена, протеогликанов и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса продолжается в период от 24 часов до 2-3 месяцев после стентирования. По окончании данного периода ГМК снова приобретают способность сокращаться [70].

Другим механизмом развития рестеноза является прогрессирующее основное заболевание – атеросклероз. Его трактуют как неоатеросклероз.

К неоинтимальной гиперплазии в 40% случаев присоединяется процесс неоатеросклероза – атеросклероза вновь сформированной после стентирования неоинтимы.

Факторами риска формирования атеросклероза стенок сосудов после стентирования являются молодой возраст, имплантация СЛП, время от момента стентирования, курение, хроническая болезнь почек (ХБП), гиперлипидемия, прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов [106].

Согласно современным данным неоатеросклероз прогрессирует в зоне неполной регенерации эндотелия [106, 111, 124].

С этой точки зрения ГМС выгоднее СЛП, так как полная эндотелизация после установки ГМС заканчивается в период 3-6 месяцев, тогда как после установки стента с лекарственным покрытием процесс эндотелизации длится до двух лет [57].

Классификация внутрискелетного рестеноза

Наиболее часто используемая классификация внутрискелетного рестеноза, предложена R. Mehran [100] (Таблица 1).

Таблица 1 – Классификация внутрискелетного рестеноза R. Mehran

Тип рестеноза		Характеристика
I – локальный	A – шарнирный или дефект контрастирования	внутри стента, ≤ 10 мм,
	B – у края стента	
	C – в теле стента	
	D – мультифокальный	
II – диффузный		внутри стента, > 10 мм
III – пролиферативный		распространяется за пределы края стента, 10 мм
IV – тотальная окклюзия		антеградный кровоток TIMI 0

Данная классификация основана на прогностических факторах повторной реваскуляризации в большей степени для ГМС, чем для СЛП. В настоящее время предложена обновленная специфическая для СЛП классификация рестеноза, разработанная R. Waksman. В ней учитываются и патогенез рестеноза, и соответствующие варианты лечения (Таблица 2) [122].

Таблица 2 – Этиопатогенетическая классификация R. Waksman

Тип		Этиопатогенез		Возможные виды лечения
I	IA	Механический	Недораскрытие стента	Некомплаинсный баллон
	IB		Перелом стента	СЛП
II	IIA	Биологический	Неоинтимальная гиперплазия	баллон, БЛП, СЛП, СБТ
	IIВ		Неоатеросклероз, некальцинированный	БЛП, СЛП
	IIС		Неоатеросклероз, кальцинированный	Режущий баллон, ЭЛКА, РА
III		Комбинированный (механический + биологический)	Некомплаинсный БЛП, СЛП, СБТ	
IV		Хроническая тотальная окклюзия	БЛП, СЛП, СБТ для нескольких слоев, АКШ	
V		Более 2 слоев стента в одной зоне	Баллон, БЛП, СБТ, АКШ	
БЛП – баллон с лекарственным покрытием, СБТ – сосудистая брахитерапия, ЭЛКА – эксимерлазерная коронарная атерэктомия, РА – ротационная атерэктомия				

1.5. Факторы риска развития рестеноза

Факторы риска развития внутривенного рестеноза могут быть классифицированы на три категории:

- системные;
- локальные, связанные с типом поражения;

- локальные, связанные с техникой вмешательства.

Системные факторы

К системным факторам относят возраст, пол, наследственность, сопутствующие заболевания, привычные интоксикации, а также прием некоторых лекарственных препаратов.

Опубликованные данные по влиянию пола и возраста на вероятность и скорость формирования рестеноза противоречивы. Большинство исследований не связывают развитие рестеноза с данными показателями [25, 42, 47, 130, 131], однако некоторые ученые все же относят мужской пол к числу факторов риска [41, 99]. Согласно крупному исследованию PRESTO (Prevention of restenosis with tranilast and its outcomes), включавшему 11484 пациента, женский пол и возраст старше 61 года были ассоциированы с более частой манифестацией рестеноза в виде ОКС, чем в виде стабильной стенокардии напряжения [50]. Также опубликованы данные об увеличении вероятности развития рестеноза с увеличением возраста пациентов [41, 132].

Наследственная предрасположенность может влиять на патогенез формирования рестеноза вследствие полиморфизма генов, отвечающих за особенности воспалительной реакции (ADRB2, IL-1RN, IL-1B, IL-10, CCL11, CSF2, CD14), генов, кодирующих белки системы гемостаза (GP Ia, GP IIb, GP IIIa), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гены ACE, AGT), антиокислительной системы (eNOS, MTHFR) [18, 26, 43, 86], так и за счет полиморфизма генов, влияющих на резистентность к антипролиферативным препаратам, высвобождаемым СЛП [71, 86].

Из сопутствующих заболеваний ведущую роль в инициации и ускорении формирования рестеноза играет СД. Патогенез развития рестеноза при СД связывают с повышенным уровнем С-реактивного белка и других провоспалительных цитокинов (IGF-1, TGF- β , фактор некроза опухолей (TNF- α), интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-12) [49, 53, 102, 133]. Кроме

того, гипергликемия, резистентность к инсулину и свободные жирные кислоты способствуют снижению биодоступности NO, а также активности эндотелиальной NO-синтазы. Это приводит к прогрессированию наблюдаемой после стентирования эндотелиальной дисфункции [75, 86]. При СД нарушается функция тромбоцитов, играющих важную роль в патогенезе рестеноза: увеличение активности Р-селектина, экспрессии рецепторов GP Ib и GP IIb/IIIa, активация протеинкиназы С способствуют снижению продукции NO, а также увеличению адгезии и агрегации тромбоцитов [86, 128].

В развитие рестеноза вносит вклад и гиперкоагуляция с нарушением реологических свойств крови, характерная для СД: происходит повышенная экспрессия фактора свертывания крови VIIa и тканевого фактора, снижение активности антитромбина III, протеинов S и C, наблюдается повышенная продукция фибриногена и увеличение вязкости крови [45, 86, 123, 128]. Повышенная продукция активных форм кислорода, гиперэкспрессия протеинкиназы С, процессы гликирования, повышенная активность матричной металлопротеиназы, ангиотензина II и эндотелина-1 способствуют приобретению ГМК сосудов атерогенных свойств, их активации и пролиферации [58, 86, 95, 128].

Сегодня показано, что наличие СД увеличивает риск развития внутривенного рестеноза в 1,32-3,63 раза [12, 28, 35, 47, 60, 62, 86, 90, 131, 132]. Согласно исследованию, проведенному в Японии с участием 10778 пациентов, которым было выполнено ЧКВ с имплантацией СЛП, риск повторной реваскуляризации целевого поражения из-за рестеноза в течение 3 лет после операции был в 1,52 и в 1,24 раза выше у пациентов с инсулин-зависимым и инсулин-независимым СД соответственно по сравнению с пациентами без СД [127]. Кроме того, было показано, что у пациентов с СД и ХБП гораздо выше вероятность развития и клинической манифестации рестеноза в виде ОКС, чем в виде стабильной стенокардии [63, 112].

АГ также ассоциирована с повышенной вероятностью развития

рестеноза. Наличие данного заболевания увеличивает риск его развития в 1,21-3,76 раза [28, 47, 91, 131, 132].

ХБП ухудшает прогноз относительно выживаемости пациентов и приводит к увеличению частоты рестеноза в 1,9-2,5 раз [47, 51, 119]. Тем не менее, наличие связи между ХБП и частотой развития рестеноза подтверждено не всеми исследованиями [88].

Курение в анамнезе также связано с увеличением риска развития рестеноза в 1,63-2,3 раза [47, 131].

Многие авторы связывали вероятность развития рестеноза у пациентов после ЧКВ с различными лабораторными показателями. В частности, наиболее часто предиктором рестеноза называли уровень С-реактивного белка, превышающий 20 мг/мл [36, 37, 47, 49, 62, 102, 132], повышенное содержание липопротеинов низкой плотности [130, 132], а также смещение нейтрофильно-лейкоцитарного соотношения [12].

Локальные факторы, связанные с типом поражения

Вероятность и скорость развития рестеноза зависит от таких характеристик поражения, как его локализация, протяженность, количество вовлеченных артерий, диаметр, степень извитости сосуда, кальциноз атеросклеротической бляшки. Данные факторы влияют на формирование рестеноза за счет особенностей гемодинамики, за счет неравномерного распределения антипролиферативного препарата в зоне стентирования, а также за счет индивидуальных особенностей анатомии пораженных артерий.

В 20-25% случаях коронарные артерии поражены в зоне бифуркации. Из-за нарушения ламинарного тока крови в данной области создаются благоприятные условия для развития атеросклероза, а после стентирования – рестеноза. По данным различных исследований поражение артерии в зоне ее бифуркации повышает риск развития рестеноза в 2,4-3,8 раз [62, 131].

Была выявлена прямая зависимость между протяженностью поражения и вероятностью рестеноза [28]. Было показано, что удлинение поражения на

каждые 10 мм приводит к увеличению вероятности рестеноза на 11% [91]

Также риск развития рестеноза возрастает с увеличением количества пораженных артерий на момент стентирования – в 3,0-4,8 раз при поражении 2 и более артерий [130, 132].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что диаметр пораженной артерии значимо влияет на развитие рестеноза. Так, согласно рандомизированному контролируемому исследованию HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), частота рестеноза была значительно выше у пациентов с диаметром пораженной артерии менее 3 мм [28, 30]. Позже полученные данные были подтверждены в других работах, где было установлено, что при диаметре пораженной артерии менее 3 мм вероятность развития рестеноза возрастает в 1,8-2,2 раза [91, 131]. Согласно отечественному исследованию 126 пациентов, которым выполняли КАГ в течение 6-12 месяцев после ЧКВ, риск развития рестеноза был в 3 раза выше у пациентов с диаметром стентированной артерии < 2,75 мм [12]. В крупном исследовании S. Cassese и соавт., в котором приняли участие 10004 пациента, было выявлено, что уменьшение диаметра пораженной артерии на каждые 0,5 мм увеличивало риск развития рестеноза в 1,59 раз [60].

На вероятность развития рестеноза также влияет сложная морфология пораженной артерии, которая увеличивает риск рестеноза в 1,35 раз [60]. Наличие кальциноза является одним из наиболее значимых факторов осложнений после ЧКВ, и этот фактор напрямую коррелирует с поздними неблагоприятными событиями. В некоторых исследованиях была выявлена зависимость между пораженной артерией и вероятностью рестеноза. Так, согласно Р. Wang поражение передней нисходящей артерии (ПНА) было сопряжено с увеличением риска развития рестеноза в 4 раза в сравнении с другими артериями [130].

Локальные факторы, связанные с техникой вмешательства

На процесс формирования рестеноза влияют такие характеристики ЧКВ,

как тип имплантируемого стента, количество стентов и их возможный перехлест, протяженность стентированного участка, недораскрытие стента, либо его неоптимальное прилегание к сосудистой стенке (мальаппозиция).

В настоящее время неоспоримым является факт, что применение СЛП значительно снижает риск развития рестеноза в сравнении с ГМС [11, 25, 103, 104]. Согласно мета-анализу 38 рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством пациентов более 18000 было выявлено значительное снижение количества повторных реваскуляризаций после имплантации СЛП в сравнении с ГМС – на 58-70% [125].

На риск развития рестеноза также может влиять состав и структура металлической платформы стента, конфигурация его ячеек, вид краев, вид системы доставки и раскрытия и др. Рандомизированные исследования, построенные по принципу «стент против стента», сравнивавшие дизайны различных стентов второго поколения с эталоном – стентом Palmaz-Schatz, не показали достоверной разницы между ними в отношении частоты подострого тромбоза или последующего рестеноза. При ретроспективном анализе 523 стентирований не было выявлено различий в частоте рестеноза при применении 4-х наиболее распространенных дизайнов стентов (многоячеистые – 48%, в виде разрезной трубки – 20%, со спиральной платформой – 46%, самораскрывающиеся стенты – 49%). Также была обнаружена связь между длиной имплантируемого стента и вероятностью развития рестеноза [8, 9, 62]. Р. Wang отмечал увеличение частоты развития рестеноза в 3,06 раза у пациентов с длиной стента более 20 мм [130]. Согласно исследованию Choi и соавторов имплантация стентов длиной более 32 мм была ассоциирована с большей вероятностью развития рестеноза при 3-летнем периоде наблюдения [64]. D. Wihanda и соавторы наблюдали увеличение риска рестеноза в 3,71 раз при длине имплантируемого стента более 40 мм [131]. В исследовании S. Cassese и соавторов увеличение длины стентированного участка на каждые 10 мм было ассоциировано с увеличением риска рестеноза в 1,27 раз [60].

Диаметр имплантируемого стента менее 3 мм также ассоциирован с повышением риска развития рестеноза в 5,4 раза [130]. Однако данный фактор часто ассоциирован с диаметром пораженной артерии.

Имплантиция 2 и более стентов у одного пациента также связана с повышенным риском развития рестеноза в 1,5-2,6 раза [8, 12, 41, 42].

Правильное позиционирование СЛП – критический фактор в отношении успеха реваскуляризации, который позволяет избежать осложнений, возможных при неадекватном раскрытии стента. Ангиографически трудно определить адекватность раскрытия стента. Более детальную информацию можно получить с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования или оптической когерентной томографии [17]. Критерием адекватного раскрытия стента считается наличие просвета внутри стента более 90% от среднего значения площади просвета сосуда. Мальаппозиция стента чаще всего приводит к тромбозу стента. Недораскрытие увеличивает вероятность возникновения рестеноза [70].

1.6. Тактика ведения пациентов после экстренного ЧКВ

После экстренного ЧКВ по поводу ОКС необходимо проводить модификацию общих факторов риска и образа жизни. Она заключается в исключении курения, контроле АД, соблюдении диеты и рациональной физической нагрузке [29, 56].

Всем пациентам, оперированным по поводу ОКС, показана ДДТ в течение не менее 12 месяцев вне зависимости от стратегии реваскуляризации и типов имплантированных стентов [27, 29, 30, 31, 32, 56].

Помимо ДДТ пациентам с ОКС также необходим прием препаратов других фармакологических групп (бета-блокаторы, статины, иАПФ и др.) по показаниям.

Согласно современным рекомендациям, необходимо наблюдение

пациента после реваскуляризации миокарда через 3 месяца после вмешательства и далее, как минимум, ежегодно для оценки симптомов, приверженности к терапии и вторичной профилактики.

При наличии симптомов ишемии миокарда у пациентов с результатами нагрузочных тестов среднего и высокого риска (ишемия при низкой нагрузке, ранняя ишемия, индуцированное аномальное движение стенки или обратимый дефект перфузии миокарда левого желудочка) рекомендовано выполнение КАГ. При этом считается, что визуализирующие тесты с нагрузкой предпочтительнее ЭКГ с нагрузкой.

При отсутствии симптомов ишемии контрольное неинвазивное визуализирующее исследование рекомендовано выполнять через 6 месяцев у пациентов высокого риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C). Остальным пациентам плановое неинвазивное визуализирующее исследование с нагрузкой может быть рекомендовано через 1 год после ЧКВ [29, 30].

Согласно рекомендациям, плановая контрольная КАГ может быть рекомендована в период 3-12 месяцев у пациентов после ЧКВ высокого риска («незащищенный» ствол ЛКА, ЧКВ у пациентов с нестабильной гемодинамикой – при кардиогенном шоке или отеке легких) [29, 30].

Учитывая, что у большинства пациентов рестеноз развивается в сроки ранее 12 месяцев после стентирования, существует риск позднего выявления рестеноза и его манифестации в форме ОКС, сопровождающегося летальностью в 3-10% случаев.

Абсолютных противопоказаний к проведению КАГ нет. Относительными противопоказаниями являются: активная инфекция, острое почечное повреждение или недостаточность, тяжелая анемия, активное кровотечение, тяжелый дисбаланс электролитов [68].

При проведении КАГ осложнения встречаются у 1,7% больных.

Частота осложнений, таких как летальный исход (0,11%), ИМ (0,05%) или

инсульт (0,07%), очень низка и обычно связана с тяжестью состояния пациентов [2, 3, 4, 68, 110].

К осложнениям, связанным с местом доступа, относят кровотечение, гематомы, псевдоаневризмы, артериовенозные фистулы, артериальные тромбозы и дистальную эмболию. При трансфеморальном доступе их частота составляет от 2% до 5%. Использование трансрадиального доступа ассоциировано со снижением частоты вышеуказанных осложнений [21, 32].

В 0,37% случаев встречаются индивидуальные реакции на контрастное вещество, такие как тошнота, рвота и крапивница, а также, в редких случаях, гипотензия, бронхоспазм, отек гортани и анафилактический шок [32, 68]. У 2-10% пациентов развивается контраст-индуцированная нефропатия [32].

Другими тяжелыми осложнениями КАГ являются: тампонада сердца (0,03%) в результате перфорации стенки левого желудочка при левой вентрикулографии, забрюшинное кровотечение (менее 0,5%) из-за высокой пункции подвздошной артерии или ее диссекции. Также при манипуляции катетерами могут возникать различные аритмии (0,26%), включая желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков. У пациентов со сниженной ФВЛЖ и повышенным давлением в полостях камер сердца может возникать отек легких. Временная ишемия миокарда при КАГ происходит в результате замещения крови в артерии контрастным веществом и обычно не имеет последствий, но случайное введение воздуха с контрастом может привести к возникновению тяжелого приступа стенокардии, девиации сегмента ST и гипотензии. В большинстве случаев данное явление купируется самостоятельно. При грубой манипуляции проводником при его проведении в периферических артериях может возникнуть ретроградная диссекция. При глубокой интубации артерии катетером или при ситуации, когда катетер прилегает к стенке артерии в случае некоаксиального положения с артерией, может возникнуть острая диссекция ствола левой коронарной артерии. Агрессивная манипуляция катетерами в зоне устья правой коронарной артерии

может привести к ее диссекции с ретроградным распространением на восходящий отдел аорты [68].

Таким образом, первичное ЧКВ является методом выбора в лечении большинства больных с ОКС ввиду того, что данная стратегия способствует снижению смертности, а также риска возникновения повторного ИМ или инсульта в сравнении с другими методами реперфузии миокарда. Коронарное стентирование является техникой выбора при первичном ЧКВ как у пациентов с ОКСпST, так и с ОКСбпST. Однако имплантация баллон-расправляемых стентов ассоциирована с глубокой травмой сосудистой стенки, а также с травмой коронарного эндотелия. Данная травма запускает воспалительную реакцию и репарацию, что в дальнейшем в сочетании с уже имеющимся атеросклеротическим процессом приводит к возникновению рестеноза в стентированной артерии, стеноза вне стентированного участка, а также к тромбозу стента. На скорость развития данных процессов влияют как общие факторы риска, такие как возраст, пол, наследственность, сопутствующие заболевания, привычные интоксикации, а также прием некоторых лекарственных препаратов, так и местные факторы, характеризующие особенности очага поражения (локализация, протяженность, количество вовлеченных артерий, диаметр, степень извитости сосуда, кальциноз), а также особенности непосредственно ЧКВ (тип имплантируемого стента, количество стентов и их возможный перехлест, протяженность стентированного участка, недораскрытие стента, его мальаппозиция).

На сегодняшний день выполнено много исследований по выявлению вклада большинства общих и местных факторов риска в развитие рестеноза и тромбоза стента, в которых после выполнения тщательного литературного обзора и его анализа можно выявить не только множество точек соприкосновения, но и некоторые разногласия. При этом следует констатировать, что недостаточно изученным остается вопрос влияния нарушения гемодинамики, в частности, вопрос о нарушениях сердечного

ритма, на риск развития рестеноза. Не решена проблема качественного прогнозирования вероятности и срока развития рестеноза у пациентов с различными сочетаниями общих и местных факторов риска, в то время как своевременное выявление рестеноза в ранней стадии позволило бы предотвратить прогрессирование стенокардии или развитие повторных ОКС у значительного количества пациентов (до 50% перенесших ЧКВ).

В настоящее время повторную КАГ рекомендовано проводить только при наличии симптомов ишемии миокарда и при обнаружении критериев высокого риска по данным неинвазивного визуализирующего исследования, то есть в тех случаях, когда степень рестеноза уже достигает критических значений, так как у большого количества пациентов процесс рестеноза протекает бессимптомно до момента возникновения повторного ОКС. Такая стратегия становится опасной для многих больных. Именно поэтому создание программы прогнозирования риска рестеноза после ЧКВ по поводу ОКС на основании индивидуального сочетания имеющихся у пациента общих и местных факторов риска и разработка индивидуализированной тактики послеоперационного ведения на основании полученного прогноза могли бы способствовать улучшению лечения больных с ИБС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общий дизайн исследования

Исследование было выполнено на базе клиники факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России и состояло из двух этапов.

На **первом этапе** оценивали связь различных факторов риска с развитием рестеноза. Для этого проведено ретроспективное исследование. На данном этапе исследования у пациентов выявляли наиболее значимые факторы риска развития рестеноза и анализировали время его развития.

На основании полученных результатов была разработана программа для ЭВМ, посредством которой стало возможно прогнозировать вероятность и время развития внутривенного рестеноза у пациентов с ОКС с учетом индивидуального сочетания общих и местных факторов риска (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020617227 от 15.06.2020).

На основании разработанной программы для ЭВМ был предложен алгоритм комплексного обследования пациентов после стентирования коронарных артерий по поводу ОКС. Таким образом, стало возможно индивидуализированно определять необходимость и время повторного выполнения КАГ в послеоперационном периоде в зависимости от сочетания у каждого конкретного пациента общих и местных факторов риска развития рестеноза.

На **втором этапе** с целью верификации алгоритма было проведено проспективное рандомизированное исследование, в которое было включено 120 пациентов, подвергшихся экстренному стентированию по поводу ОКС. Общий дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Общий дизайн исследования

2.2. Общая характеристика пациентов

2.2.1. Критерии включения, невключения и исключения пациентов и деление их на группы

Первый этап

Первоначально в первый этап исследования было отобрано 903 медицинских карты стационарных пациентов, которым в период с 2012 по 2018 гг. было выполнено экстренное стентирование по поводу ОКС. Затем в процессе наблюдения из них были отобраны 568 человек, у которых были показания для повторного выполнения КАГ. Показания для повторного выполнения КАГ устанавливали в соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии 2018 года, опубликованными в Российском кардиологическом журнале [29].

Показаниями для проведения повторной КАГ были:

- повторное развитие ОКС, включая НС (115 пациентов),
- положительный результат стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) при наличии стабильной стенокардии напряжения (378 пациентов)
- необходимость этапного выполнения ЧКВ (75 пациентов).

В исследование не были включены: пациенты с ХБП стадий 3Б, 4 и 5 (12 человек), пациенты с коагулопатиями (11 человек), пациенты с онкологическими заболеваниями в анамнезе (45 человек), пациенты с показаниями к установке электрокардиостимулятора (ЭКС) (23 человека), пациенты с выявленным при выполнении КАГ тромбозом стента (17 человек). Из исследования исключили пациентов с низкой приверженностью к двойной дезагрегантной терапии согласно данным анамнеза (73 человека). Критерии включения, невключения и исключения представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Критерии включения, невключения и исключения I-го этапа исследования

Критерии включения	<ul style="list-style-type: none"> – Экстренное стентирование по поводу ОКС в период с 2012 по 2018 годы – Наличие показаний для повторной КАГ – Добровольное информированное согласие на участие в исследовании
Критерии невключения	<ul style="list-style-type: none"> – Более 1 ЧКВ в анамнезе – Стентирование 2 и более артерий по поводу ОКС – ХБП стадий 3Б, 4 или 5 – Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III стадии – Наличие коагулопатий – Онкологические заболевания в анамнезе – Пациенты с показаниями к установке ЭКС
Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none"> – Низкая приверженностью к терапии – Тромбоз стента на повторной КАГ – Отказ от участия в исследовании

Таким образом, в исследовании на первом этапе осталось 387 пациентов.

Основанием деления их на группы стало подтвержденное в ходе повторной КАГ формирование гемодинамически значимого рестеноза (группа I, n = 108), либо его отсутствие (группа II, n = 279). Гемодинамически значимым считали рестеноз $\geq 50\%$ по диаметру артерии. Схема отбора пациентов на данном этапе исследования представлена на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Блок-схема этапов включения, невключения и исключения пациентов в ходе I этапа исследования. Критерии деления включенных пациентов на группы

Второй этап

На этом этапе исследования оценивали эффективность разработанного алгоритма комплексного обследования пациентов после экстренного стентирования коронарных артерий по поводу ОКС. Для этого были отобраны 152 пациента, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которым выполняли экстренное стентирование коронарных артерий по поводу ОКС.

Критерии включения и исключения II этапа исследования представлены в Таблице 4. После применения критериев невключения в исследовании осталось 120 пациентов.

Таблица 4 – Критерии включения и исключения II-го этапа исследования.

Критерии включения	– Экстренное стентирование по поводу ОКС в период с 2019 по 2020 гг. – Добровольное информированное согласие на участие в исследовании
Критерии невключения	– Более 1 ЧКВ в анамнезе – Стентирование 2 и более артерий по поводу ОКС – ХБП стадий 3Б, 4 или 5 – ХСН III стадии – Наличие коагулопатий – Онкологические заболевания в анамнезе – Пациенты с показаниями к установке ЭКС
Критерии исключения	– Низкая приверженностью к терапии – Отказ от участия в исследовании – Летальный исход, не связанный с ИБС

Данные пациенты были в случайном порядке разделены на равные когорты по 60 человек – когорту I (исследуемую) и когорту II (контрольную). У больных когорты I применяли разработанный диагностический алгоритм, в соответствии с которым показания к контрольной КАГ определяли исходя из имеющихся факторов риска каждого конкретного пациента в отношении формирования рестеноза, а у больных когорты II диагностический алгоритм не применяли. Больным когорты II показания к КАГ устанавливали на основании клинических рекомендаций ведения пациентов с ИБС после стентирования.

В ходе наблюдения из когорты I были исключены 5 пациентов, а из когорты II – 3 пациента. Причинами исключения были: наступление летального исхода, не связанного с прогрессированием ИБС, низкая приверженность к терапии либо неявка и отказ от дальнейшего участия в исследовании. В итоге количество пациентов в когорте I составило 55 человек, а в когорте II – 57 (Рисунок 3).

Основной задачей второго этапа исследования была оценка в клинической практике эффективности разработанного индивидуализированного алгоритма комплексного обследования пациентов после стентирования коронарных

артерий по поводу ОКС в отношении частоты развития рестеноза и его манифестации в виде ОКС в сравнении с рекомендуемой тактикой послеоперационного ведения.



Рисунок 3 – Блок-схема этапов включения и исключения пациентов в ходе II этапа исследования. Деление включенных пациентов на группы

2.2.2. Характеристика пациентов

Первый этап

Из 387 пациентов, вошедших в первый этап исследования, мужчин было 274 (70,8%) человека, женщин – 113 (29,2%). Средний возраст пациентов на момент возникновения ОКС составил 63,0(9,7) года. Вмешательства по поводу ОКСбпСТ были выполнены 271 (70,0%) пациенту, по поводу ОКСпСТ – 116 (30,0%) пациентам.

У 50,9% (197/387) пациентов ИСА при ОКС являлась ПНА. У 70 человек (18,1%) ОКС был вызван поражением огибающей артерии (ОА), у 109 (28,2%) – правой коронарной артерии (ПКА). Наиболее редко симптомы ОКС были

связаны с поражением ствола ЛКА либо а. *intermedia* (1,3% (5/387) и 1,6% (6/387) соответственно). Большинство пациентов были имплантированы ГМС) (55,0% (213/387) пациентов. ЧКВ с использованием СЛП выполнили 45,0% (174/387) пациентов.

Среди сопутствующих заболеваний были установлены: АГ (69,5% (269/387) пациентов), ХСН (52,7% (204/387) пациентов), СД (17,8% (69/387) пациентов), ХБП 1-3 стадии (12,4% (48/387) пациентов), а также хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (10,1% (39/387) пациентов). У 30,7% (119/387) пациентов за время повторной госпитализации, а также за 3 месяца до и 3 месяца после нее были выявлены гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма и проводимости, не связанные непосредственно с развитием острой транзиторной ишемии миокарда. Наличие у пациентов нарушений сердечного ритма устанавливали на основании данных ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ, выполненного непосредственно во время повторной госпитализации, либо в течение 3 месяцев после нее. Учитывая высокую распространенность нарушений сердечного ритма и проводимости среди исследуемых пациентов, была выдвинута гипотеза о том, что данная сопутствующая патология может являться одним из факторов риска развития рестеноза. Именно поэтому наличие у больных нарушений сердечного ритма и проводимости было рассмотрено нами как один из возможных предикторов развития рестеноза при проведении статистического анализа результатов исследования.

Клинически значимую желудочковую экстрасистолию (ЖЭС) (более 30 ЖЭС в час и раннюю ЖЭС с индексом преждевременности менее 1 выявили у 23,0% (89/387) пациентов. Постоянную форму фибрилляции предсердий (ФП) наблюдали у 7,0% (27/387) пациентов, блокады проведения – у 5,7% (22/387).

У абсолютного большинства пациентов (88,1% (341/387)) после вмешательства было достигнуто значение кровотока ТІМІ 3. Тем не менее, значения ТІМІ 2 и ТІМІ 1 были зарегистрированы у 10,9% (42/387) и 1,0%

(4/387) пациентов соответственно.

Распространенность потенциальных факторов риска развития рестеноза у пациентов, вошедших в исследование, представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Исследуемые факторы риска развития рестеноза и их распространенность среди пациентов первого этапа исследования

А. Системные факторы риска

Фактор риска		Распространенность
Возраст (М(σ), лет)		63,0(9,7)
Пол	Мужчины, n (%)	274 (70,8%)
	Женщины, n (%)	113 (29,2%)
СД		69 (17,8%)
ХОБЛ	Всего, n (%)	39 (10,1%)
	легкое, n (%)	19 (4,9%)
	среднетяжелое, n (%)	12 (3,1%)
	тяжелое, n (%)	8 (2,1%)
АГ	Всего, n (%)	269 (69,5%)
	контролируемая, n (%)	244 (63,0%)
	неконтролируемая, n (%)	25 (6,5%)
ХСН	Всего, n (%)	204 (52,7%)
	I, n (%)	120 (31,0%)
	IIА, n (%)	71 (18,3%)
	IIБ, n (%)	13 (3,4%)
ХБП, n (%)		48 (12,4%)
Курение, n (%)		70 (18,1%)
Алкоголь, n (%)		45 (11,6%)
Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), n (%)		184 (47,5%)
ФВЛЖ, %, Me (Q ₁ ; Q ₃)		57 (50; 58)
СКФ, мл/мин/м ² , Me (Q ₁ ; Q ₃)		89 (87; 92)
Индекс массы тела (ИМТ), Me (Q ₁ ; Q ₃)		24 (23; 26)

Б. Локальные факторы риска

Подъем ST	ОКСбпСТ, n (%)	271 (70,0%)
	ОКСпСТ, n (%)	116 (30,0%)
Локализация поражения	ПНА, n (%)	197 (50,9%)
	ОА, n (%)	70 (18,1%)
	ПКА, n (%)	109 (28,2%)
	Ствол ЛКА, n (%)	5 (1,3%)
	Интермедиа, n (%)	6 (1,6%)
Бифуркационное поражение		108 (27,9%)
Вид стента	ГМС, n (%)	213 (55,0%)

	СЛП, n (%)	174 (45,0%)
Кол-во стентов, имплантированных в ИСА, шт.	1, n (%)	187 (48,3%)
	2, n (%)	152 (39,3%)
	3, n (%)	41 (10,6%)
	≥ 4, n (%)	7 (1,8%)
Диаметр стента, мм	< 3, n (%)	77 (19,9%)
	3, n (%)	117 (30,2%)
	3,5, n (%)	133 (34,4%)
	≥ 4, n (%)	60 (15,5%)
Протяженность стентированного сегмента, мм	< 20, n (%)	59 (15,2%)
	20-29, n (%)	206 (53,2%)
	≥ 30, n (%)	122 (31,5%)
TIMI после вмешательства	3, n (%)	341 (88,1%)
	2, n (%)	42 (10,9%)
	1, n (%)	4 (1,0%)

В. Нарушения сердечного ритма и проводимости

<i>Фактор риска</i>		<i>Частота (% от общего числа пациентов)</i>
Гемодинамически значимые нарушения ритма / проводимости		119 (30,7%)
ЖЭС (более 30 в час либо ранняя)	Всего, n (%)	89 (23,0%)
	Ранняя, n (%)	22 (5,7%)
	Частота, шт./сут, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	767 (422; 955)
	Другие ЖЭС частотой > 30/час, n (%)	67 (17,3%)
	Частота, шт./сут, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	1150 (918; 1544)
ФП, постоянная форма		27 (7,0%)
Блокады проведения		22 (5,7%)
Паузы (RR > 1,5 с)	Встречаемость, n (%)	28 (7,2%)
	Частота пауз, шт./сут, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	142 (75; 212)

Второй этап

Во второй этап исследования было включено 112 человек. Обе когорты, полученные после рандомизации, были сопоставимы по распространенности сопутствующей патологии, а также по общепринятым местным факторам риска развития рестеноза (Таблица 6). Различия считали статистически значимыми при $p > 0,05$.

Таблица 6 – Характеристика когорт второго этапа по факторам риска

А. Системные факторы риска

Когорты		Когорта I (n = 55)	Когорта II (n = 57)	χ^2	p- значение
Возраст (M(σ), лет)		61,2(10,6)	64,4(11,3)	-	0,206*
Пол	Мужчины, n (%)	37 (67,3%)	33 (57,9%)	1,050	0,305
	Женщины, n (%)	18 (32,7%)	24 (42,1%)		
СД	Всего, n (%)	9 (16,4%)	8 (14,0%)	0,118	0,731
ХОБЛ	Всего, n (%)	6 (10,9%)	5 (8,8%)	0,144	0,704
	легкое, n (%)	3 (5,5%)	3 (5,3%)	0,387	
	среднетяжелое, n (%)	2 (3,6%)	1 (1,8%)		
	тяжелое, n (%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)		
АГ	Всего, n (%)	40 (72,7%)	38 (66,7%)	0,486	0,486
	контролируемая, n (%)	36 (65,5%)	36 (63,2%)	1,102	
	неконтролируемая, n (%)	4 (7,3%)	2 (3,5%)		
ХСН	Всего, n (%)	34 (61,8%)	34 (59,6%)	0,652	0,884
	I, n (%)	20 (36,4%)	17 (29,8%)		
	IIА, n (%)	12 (21,8%)	14 (24,6%)		
	IIБ, n (%)	2 (3,6%)	3 (5,3%)		
ХБП	Всего, n (%)	8 (14,5%)	8 (14,0%)	0,006	0,997
	1, n (%)	6 (10,9%)	6 (10,5%)		
	2, n (%)	2 (3,6%)	2 (3,5%)		
	3, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Курение, n (%)		12 (21,8%)	13 (22,8%)	0,016	0,900
Алкоголь, n (%)		8 (14,5%)	8 (14,0%)	0,006	0,938
Наследственность, n (%)		21 (38,2%)	25 (43,9%)	0,373	0,541

* По критерию Манна-Уитни

Б. Нарушения сердечного ритма и проводимости*

Когорты		Когорта I (n = 55)	Когорта II (n = 57)	χ^2	p- значение
Нарушения сердечного ритма и проводимости	Гемодинамически значимые нарушения ритма / проводимости, n (%)	15 (27,3%)	8 (14,0%)	3,006	0,083
	Желудочковая экстрасистолия, n (%)**	13 (23,6%)	4 (7,01%)	6,005	0,014
	Ранняя, n (%)**	6 (10,9%)	1 (1,8%)	4,004	0,045
	Другие ЖЭС частотой более 30 в час, n (%)	7 (12,7%)	4 (7,0%)	1,030	0,310
	ФП, постоянная форма, n (%)	3 (5,5%)	2 (3,5%)	0,248	0,618
	Блокады проведения, n (%)	2 (3,6%)	2 (3,5%)	0,001	0,971
	Паузы (RR > 1,5 с), n (%)	6 (10,9%)	-	-	-

* В когорте I - по данным суточного мониторирования ЭКГ; в когорте II - по данным рутинной регистрации ЭКГ,

** Различия признака между когортами статистически значимы

В. Локальные факторы риска

Когорты		Когорта I (n = 55)	Когорта II (n = 57)	χ^2	p-значение
Подъем ST	ОКСбпСТ, n (%)	33 (60,0%)	35 (61,4%)	0,023	0,879
	ОКСпСТ, n (%)	22 (40,0%)	22 (38,6%)		
Локализация поражения	ПНА, n (%)	30 (54,5%)	33 (57,9%)	2,140	0,710
	ОА, n (%)	11 (20,0%)	7 (12,3%)		
	ПКА, n (%)	13 (23,6%)	15 (26,3%)		
	Ствол ЛКА, n (%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)		
	Интермедиа, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)		
Бифуркационное поражение, n (%)		3 (5,5%)	5 (8,8%)	0,464	0,496
Стент	ГМС, n (%)	33 (60,0%)	35 (61,4%)	0,023	0,879
	СЛП, n (%)	22 (40,0%)	22 (38,6%)		
Кол-во стентов	1, n (%)	36 (65,5%)	39 (68,4%)	0,439	0,932
	2, n (%)	12 (21,8%)	11 (19,3%)		
	3, n (%)	4 (7,3%)	5 (8,8%)		
	≥ 4, n (%)	3 (5,5%)	2 (3,5%)		
Диаметр стента, мм	< 3, n (%)	16 (29,1%)	18 (31,6%)	3,173	0,366
	3, n (%)	14 (25,5%)	21 (36,8%)		
	3,5, n (%)	18 (32,7%)	11 (19,3%)		
	4, n (%)	7 (12,7%)	7 (12,3%)		
Протяженность стентированного сегмента, мм	< 20, n (%)	10 (18,2%)	19 (33,3%)	3,596	0,166
	21-29, n (%)	19 (34,5%)	14 (24,6%)		
	> 30, n (%)	26 (47,3%)	24 (42,1%)		
TIMI после вмешательства	3, n (%)	54 (98,2%)	55 (96,5%)	0,307	0,580
	2, n (%)	1 (1,8%)	2 (3,5%)		
	1, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		

2.3. Методы обследования пациентов

2.3.1. Первый этап

На первом этапе у пациентов обеих групп выявляли наиболее значимые для развития рестеноза факторы риска. Отличительной особенностью обследования пациентов было активное выявление нарушений сердечного ритма и проводимости, которое проводили с помощью суточного мониторирования ЭКГ, выполненного у всех пациентов первого этапа исследования.

Клиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза (персональные данные, пол, возраст, семейная предрасположенность к ССЗ, данные о перенесенных и сопутствующих заболеваниях), жалоб, физикальный осмотр с исследованием пульса и артериального давления (АД).

ЭКГ выполняли в 12 отведениях. Анализ производили в соответствии со стандартными протоколами. Непрерывную регистрацию ЭКГ во время вмешательства производили с использованием мониторов Nihon Kohden (Япония) и Mindray (Китай).

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на ультразвуковом аппарате Philips Affiniti экспертного класса с помощью кардиодатчика 2-3 МГц в В-режиме, а также в режиме цветной доплерографии. Определяли систолическую функцию левого желудочка по величине ФВЛЖ, локальную сократимость стенок левого желудочка, наличие клапанной патологии, диаметр восходящего отдела аорты, наличие внутрисполостного тромбоза, а также систолическое давление в легочной артерии.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с помощью системы «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Россия). Регистрацию производили по 12 каналам. Анализ производили с помощью ПО KTRResult3. Фиксировали такие показатели, как частота сердечных сокращений (ЧСС), нарушения сердечного ритма, включая наличие и источники эктопической активности с подсчетом количества внеочередных сокращений за сутки, паузы в сердечном ритме и их продолжительность, блокады проведения импульса, динамику сегмента ST. За паузы принимали значения RR, превышающие 1,5 секунды.

В статистический анализ были включены показатели, считающиеся наиболее значимыми предикторами развития рестеноза согласно данным большинства исследований:

- наличие СД,
- вид имплантируемого стента,
- диаметр имплантируемого стента,

- протяженность стентированного сегмента,
- бифуркационное поражение.

Также были проанализированы факторы, по которым ранее получены противоречивые данные в отношении их влияния на вероятность и скорость развития рестеноза:

- пол,
- возраст,
- ХОБЛ и тяжесть ее течения,
- наличие АГ и степень ее контроля,
- наличие ХСН и ее стадия,
- значение ФВЛЖ,
- СКФ,
- локализация поражения,
- характеристики исходного ОКС (ОКСпСТ либо ОКСбпСТ),
- характеристика кровотока по шкале TIMI после стентирования,
- наличие таких привычных интоксикаций, как курение и злоупотребление алкоголем,
- наследственная отягощенность по ССЗ,
- ИМТ.

Кроме того, по результатам суточного мониторирования ЭКГ в анализ были включены аритмии и нарушения сердечной проводимости с анализом следующих характеристик:

- вида нарушений сердечного ритма либо проводимости,
- количества пауз между сокращениями желудочков за 1 сутки ($RR > 1,5$ с),

Для повышения качества анализа при ранжировании факторов риска с помощью таких критериев, как χ^2 Пирсона и V Крамера, а также при определении отношения шансов (ОШ), количественные переменные были

переведены в порядковые. Эти данные представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Соответствие порядковых данных исходным количественным

Количественный фактор	Соответствие порядковых значений		Количественный фактор	Соответствие порядковых значений	
Возраст, лет	< 50	0	Протяженность стентированного сегмента, мм	< 20	0
	50 – 59	1		21-29	1
	60 – 69	2		> 30	2
	≥ 70	3	СКФ,	< 60	2
Диаметр стента, мм	< 3	3	мл/мин/1,73м ²	61 – 89	1
	3	2	Частота ранних ЖЭС, шт./сут	≥ 90	0
	3,5	1		0	0
	4	0		1-300	1
ФВЛЖ, %	< 50	0	Количество пауз между сокращениями желудочков (RR > 1,5 с) в сутки	> 300	2
	≥ 51	1		0-10	0
ИМТ	< 25	0			11-100
	≥ 25	1	> 100		2

Техника выполнения КАГ

КАГ выполняли в условиях оборудованной рентгенхирургической операционной на ангиографических установках Siemens Axiom Atris (Siemens, Германия) либо General Electric Innova 3100 (General Electric, США). Перед вмешательством пациентам, не находившимся на момент поступления на антиагрегантной терапии, назначали клопидогрел 600 мг, либо тикагрелор 180 мг. Местное обезболивание выполняли раствором лидокаина 1%. При наличии показаний производили интубацию трахеи для проведения искусственной вентиляции легких. У 86,2% пациентов использовали трансрадиальный доступ по Сельдингеру. При невозможности его выполнения у 13,8% пациентов КАГ и последующее ЧКВ выполняли с помощью трансфemorального доступа.

После осуществления доступа производили введение интродьюсера 5-6 French, через который интраартериально вводили гепарин 5000 ЕД. Далее под флюороскопическим контролем с использованием йод-содержащих неионных

контрастных средств производили катетеризацию коронарных артерий и выполнение полипроекционной КАГ с помощью диагностических катетеров 5 Fr типа Judkins Left 3.5-4.0 и Judkins Right 3.5-4.0 (Рисунок 4).

Анализ ангиограмм производили визуально. Расчет степени стеноза выполняли с использованием метода количественной обработки изображений Quantitative coronary angiography.

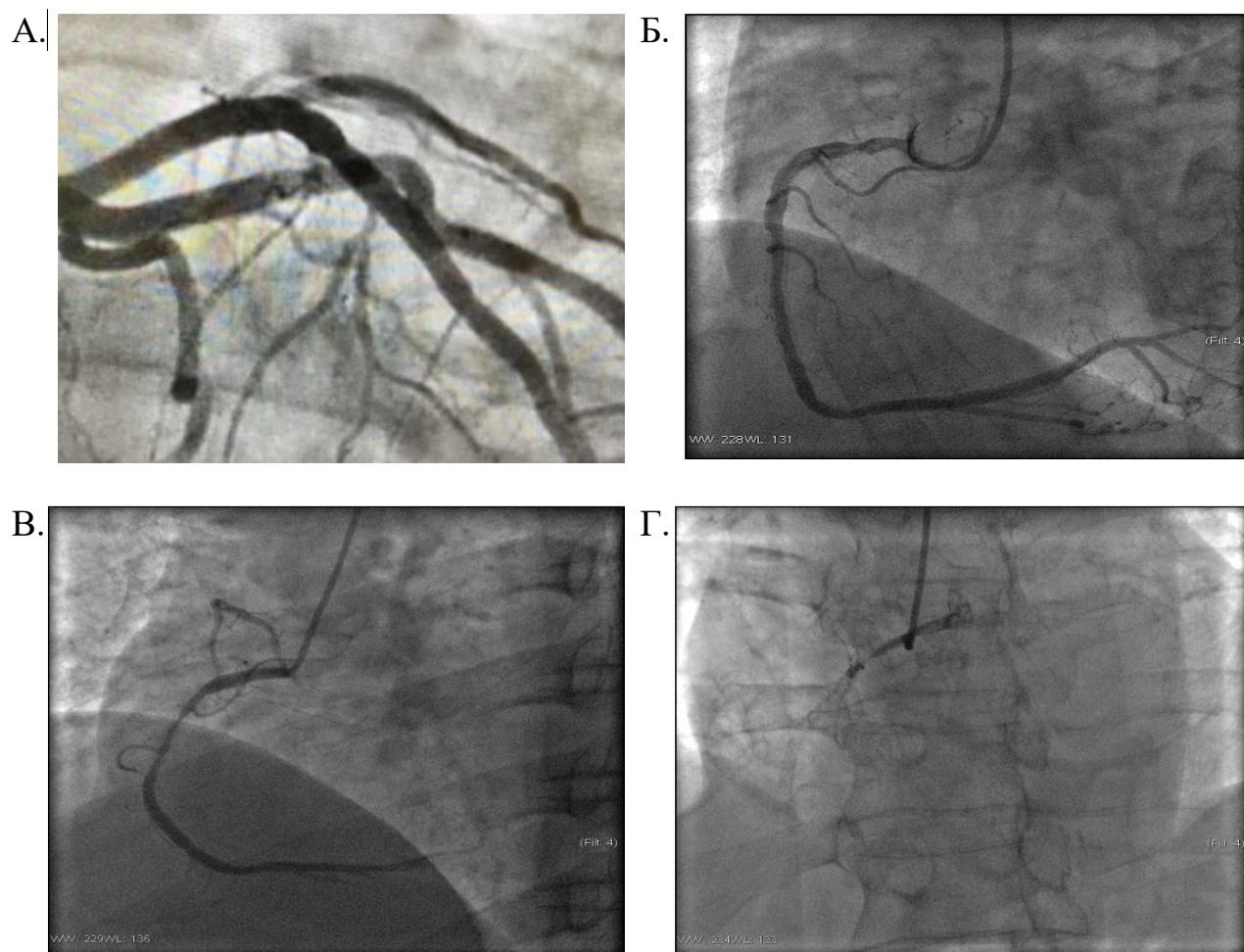


Рисунок 4. КАГ. А. Стент в ПНА. Стентированный сегмент полностью проходим, без рестеноза. Б. Стент в ПНА. Рестеноз в зоне проксимального края стента. В. Стент в ПНА. Внутрискелетный рестеноз на всем протяжении стентированного сегмента. Г. Стент в ПНА. Окклюзия в стентированном сегменте.

Тактика наблюдения после ЧКВ

Наблюдение и обследование в послеоперационном периоде осуществляли в соответствии с действующими на момент наблюдения рекомендациями по реваскуляризации миокарда. Показаниями к визуализирующим исследованиям с нагрузкой были жалобы на боль в грудной клетке, позволяющие заподозрить их стенокардитическую природу. Через 6 месяцев стресс-ЭхоКГ выполняли пациентам, перенесшим ЧКВ высокого риска (стентирование ствола ЛКА, при многососудистом поражении, при неполной васкуляризации миокарда либо при наличии осложнений ЧКВ). Остальным пациентам при отсутствии симптомов ишемии рутинное выполнение нагрузочных визуализирующих тестов назначали через 1 год.

2.3.2. Второй этап

На втором этапе у всех пациентов был собран анамнез, выполнено физикальное обследование и комплекс стандартных лабораторных и инструментальных исследований.

Пациентов исследуемой когорты наблюдали в соответствии с разработанным индивидуализированным алгоритмом послеоперационного обследования, основанным на определении риска и предполагаемого времени развития рестеноза с помощью программы для ЭВМ (Рисунок 5).

Помимо стандартных физикальных, инструментальных и лабораторных исследований, выполняемых пациентам с ОКС согласно клиническим рекомендациям, всем без исключения пациентам когорты I после нормализации состояния в течение госпитализации по поводу ОКС проводили суточное мониторирование ЭКГ с подробным анализом нарушений сердечного ритма и проводимости, включая наличие пауз между сокращениями желудочков более 1,5 секунд.

На основании данных стандартного обследования и суточного

мониторирования ЭКГ с помощью разработанной «Программы по расчету риска развития рестеноза коронарных артерий» пациентов когорты I относили к 1 из 3 подгрупп в соответствии с риском развития рестеноза: с низкой (< 30%), средней (30-69%) и высокой (70-100%) вероятностью развития рестеноза. Также с помощью предложенной программы для ЭВМ определяли вероятное время и степень развития рестеноза.

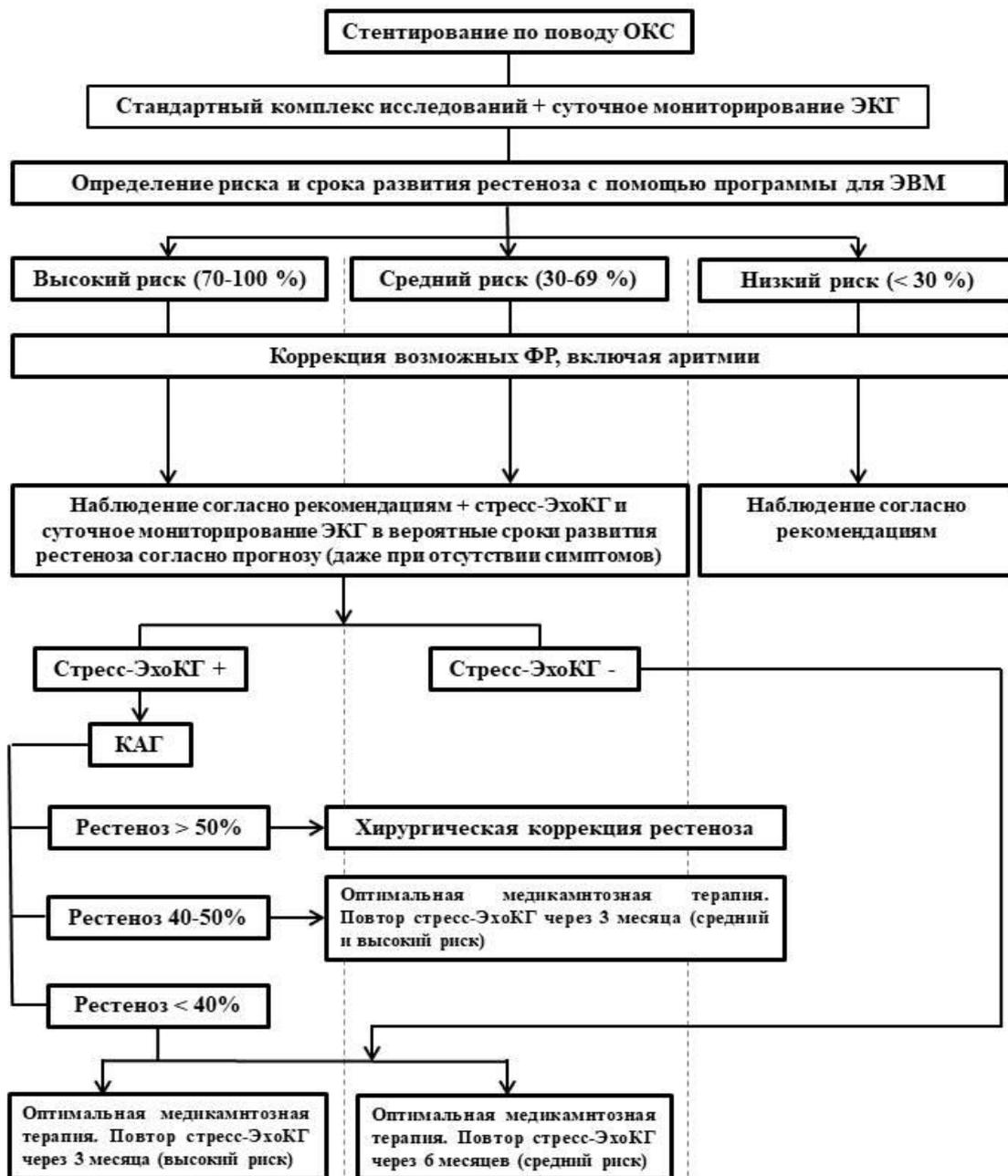


Рисунок 5 – Индивидуализированный алгоритм послеоперационного обследования пациентов, перенесших стентирование по поводу ОКС

При выявлении во время суточного мониторирования ЭКГ аритмий, оказывающих выраженное влияние на вероятность развития рестеноза, пациентам назначали их медикаментозную коррекцию, направленную на нормализацию ЧСС и сердечного выброса. Также производили возможную коррекцию остальных факторов риска развития рестеноза.

После выписки из стационара пациентов низкого риска развития рестеноза наблюдали согласно действующим рекомендациям. Пациентов с высоким и средним риском развития рестеноза также наблюдали согласно рекомендациям с тем дополнением, что в спрогнозированные посредством программы сроки развития рестеноза им выполняли визуализирующее исследование с нагрузкой (стресс-ЭхоКГ) и суточное мониторирование ЭКГ даже при отсутствии симптомов и активных жалоб, связанных с ишемией миокарда.

При положительном результате стресс-ЭхоКГ пациентов направляли на проведение повторной КАГ с целью диагностики возможного рестеноза. При выявлении гемодинамически значимого рестеноза пациентам выполняли его хирургическую коррекцию. При пограничных значениях рестеноза и при отсутствии показаний к реваскуляризации пациентам среднего и высокого риска назначали повторную стресс-ЭхоКГ через 3 месяца. При степени рестеноза менее 40% решение принимали в пользу дальнейшего наблюдения при условии оптимальной медикаментозной терапии. При этом в подгруппе высокого риска стресс-ЭхоКГ повторяли через 3 месяца, а в подгруппе среднего риска – через 6. При отрицательном результате стресс-ЭхоКГ также продолжали наблюдательную тактику с выполнением визуализирующего исследования с нагрузкой через 3 или 6 месяцев в зависимости от принадлежности пациента к подгруппе высокого или среднего риска.

Пациентов когорты II наблюдали полностью в соответствии с клиническими рекомендациями с прохождением плановых осмотров через 1 месяц, 6 и 12 месяцев после ЧКВ и выполнением дополнительных

исследований по показаниям. Показаниями к визуализирующим исследованиям с нагрузкой были жалобы на боль в грудной клетке, позволяющие заподозрить их стенокардитическую природу. Через 6 месяцев стресс-ЭхоКГ выполняли пациентам, перенесшим ЧКВ высокого риска (стентирование ствола ЛКА, при многососудистом поражении, при неполной васкуляризации миокарда либо при наличии осложнений ЧКВ). Остальным пациентам при отсутствии симптомов ишемии рутинное выполнение нагрузочных визуализирующих тестов назначали через 1 год. Суточное мониторирование ЭКГ выполняли при появлении новых или рецидиве прежних симптомов нарушения ритма.

Критериями эффективности применения разработанного персонализированного алгоритма послеоперационного обследования пациентов, стентированных по поводу ОКС, считали частоту развития рестеноза в группе, а также частоту его манифестации в форме ОКС.

2.4. Методы лечения пациентов

Техника выполнения ЧКВ

Непосредственно после проведения КАГ при выявлении острой окклюзии, критического стеноза, диссекционных бляшек, признаков пристеночного тромбоза выполняли ЧКВ. В ИСА селективно устанавливали гайд-катетер 5-6 Fr (JL 3.5-4.0; EBU 3.5-4.0; AL1 1.5; JR 3.5-4.0; AR 1.0-2.0). При наличии окклюзии выполняли проводниковую реканализацию коронарными проводниками диаметром 0,014 дюйма, при необходимости (отсутствие антеградного кровотока по артерии после реканализации, рентген-признаки массивного пристеночного тромбоза) – аспирационную тромбэктомия катетерами типа ASAP или EXPORT 6 Fr. После реканализации, а также при исходном критическом стенозе выполняли ангиопластику коронарными баллонными катетерами диаметром 1,5-3,5 мм и стентирование зоны поражения. При стентировании имплантировали либо ГМС (Multi-Link

Vision (Abbott), Integrity (Medtronic), Синус (Ангиолайн)), либо СЛП с эверолимузом (Xience Prime (Abbott)), зотаролимузом (Resolute Integrity (Medtronic)), либо сиролимузом (Калипсо (Ангиолайн), Biomime (Meril Life sciences)) диаметром 2,5-4,5 мм длиной 15-44 мм. При необходимости выполняли постдилатацию некомплайнсными коронарными баллонными катетерами диаметром 2,75-5,0 мм (Рисунки 6, 7).

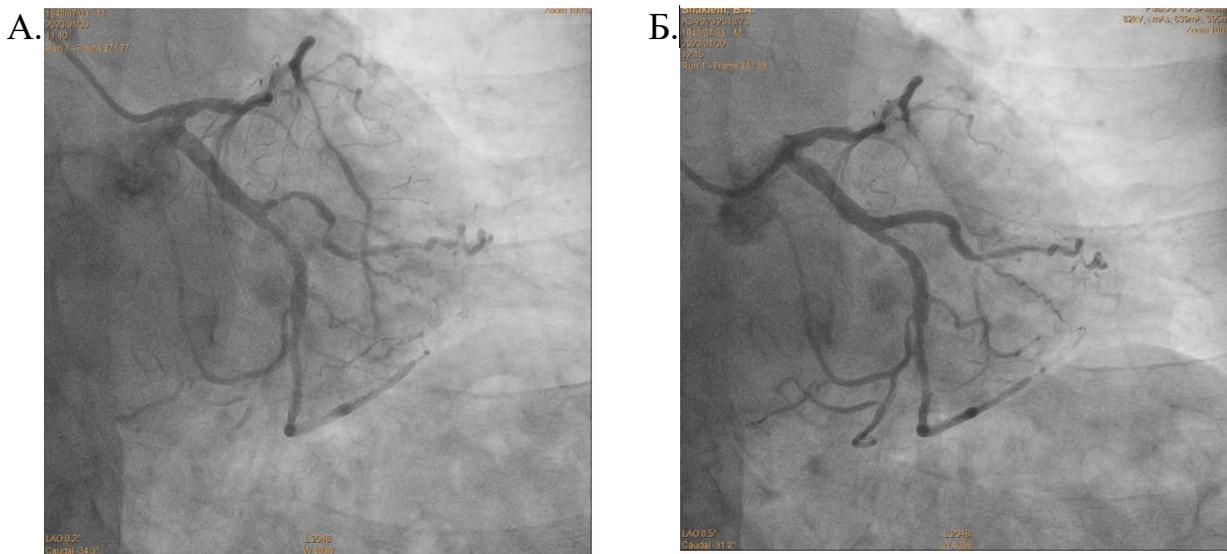


Рисунок 6 – А. Стенозы дистального сегмента ОА и 1 ветви тупого края до ЧКВ. Б. Состояние ОА после стентирования 1 ветви тупого края и ангиопластики дистального сегмента: антеградный кровоток ТІМІ 3, без признаков остаточного стеноза, диссекции, дистальной эмболизации

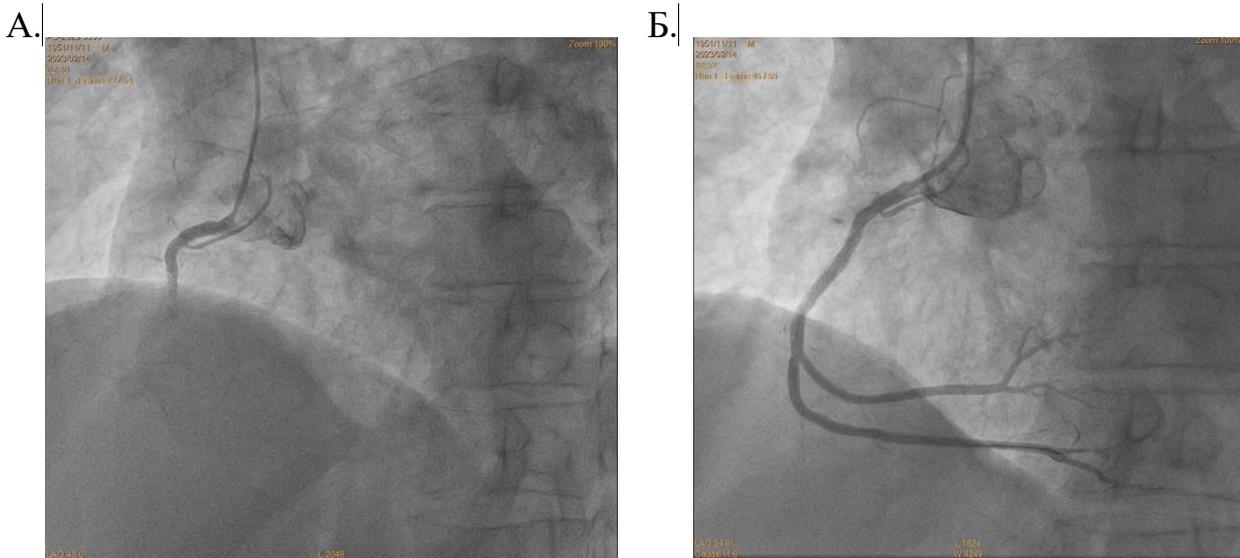


Рисунок 7 – А. На ангиограмме определяется острая окклюзия в среднем сегменте ПКА, антеградный кровоток ТІМІ 0. Б. После реканализации, аспирационной тромбэктомии и стентирования среднего сегмента восстановлен антеградный кровоток ТІМІ 3, без признаков диссекции, остаточного стеноза и дистальной эмболизации

После имплантации стента проводили оценку состояния стентированного участка и артерии с выявлением остаточного стеноза, диссекции либо дистальной эмболии, а также определение кровотока по градации ТІМІ. При удовлетворительном результате, критериями которого считали полное раскрытие стента, отсутствие значимого остаточного стеноза, диссекции и при оценке кровотока ТІМІ 3, вмешательство завершали с извлечением гайд-катетера и интродьюсера. Гемостаз места пункции выполняли методом мануальной компрессии либо с использованием устройств для ушивания бедренных артерий Angioseal 6 Fr (Terumo). При неудовлетворительном результате осуществляли дополнительную коррекцию зоны поражения.

В условиях операционной производили регистрацию ЭКГ. В дальнейшем пациента в зависимости от состояния транспортировали в кардиологическое отделение, либо в отделение реанимации, где осуществляли круглосуточное

наблюдение с контролем гемодинамики и ЭКГ.

Медикаментозная терапия после ЧКВ

Всем пациентам в послеоперационном периоде назначали ДДТ (аспирин, клопидогрел или тикагрелор), бета-адреноблокаторы, нитраты, иАПФ, статины в соответствии с общепринятыми рекомендациями. При наличии показаний назначали дополнительное медикаментозное лечение.

2.5. Методы статистического анализа

Статистическая обработка и графическое представление данных были выполнены с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США), Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), SPSS Statistics (IBM, США).

Для проверки гипотезы о нормальности распределения выборок применяли метод визуального анализа гистограмм распределения, а также расчет критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса для выборок с количеством переменных 50 и более, а также критерия Шапиро-Уилка для выборок с меньшим количеством вариантов.

При статистической обработке данных был определен уровень значимости 5% ($p < 0,05$).

Большинство исследуемых признаков имели распределение, отличное от нормального. Поэтому для дальнейшего сравнительного анализа количественных признаков применяли непараметрические методы статистики с использованием критериев Манна-Уитни (при наличии 2 независимых групп) либо Краскела-Уоллиса (при наличии 3 и более независимых групп). Для сравнительной оценки качественных параметров использовали критерий χ^2 .

Для определения вклада каждого из факторов риска в вероятность развития рестеноза был выполнен логистический регрессионный анализ. Определение значимости и вклада изучаемых факторов риска на степень и

скорость развития рестеноза было выполнено с помощью множественной линейной регрессии. Модель считали удовлетворительной при $R^2 > 0,5$.

Методы разработки программы для ЭВМ

По итогам статистического анализа результатов первого этапа исследования были выявлены наиболее значимые факторы риска развития рестеноза, а также их количественный вклад в вероятность его развития. Влияние данных факторов риска на вероятность развития рестеноза было описано с помощью уравнения множественной логистической регрессии, которое имело следующий вид:

$$P = 1 / (1 + e^{-y})$$

P – вероятность формирования рестеноза,

e – основание натурального логарифма ($\approx 2,71$)

y – стандартное уравнение регрессии

$$y = b_0 + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n$$

b_0 – константа,

$b_{1,2,\dots,n}$ – коэффициенты,

$x_{1,2,\dots,n}$ – значения факторов риска

Кроме того, было проанализировано влияние исследуемых факторов риска на скорость развития рестеноза. Результат данного анализа выражался в уравнении множественной линейной регрессии, которое имело стандартный вид:

$$t = b_0 + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n$$

t – время развития гемодинамически значимого рестеноза.

На основании данных уравнений была разработана «Программа по расчету риска развития рестеноза», предназначенная для компьютерного

прогнозирования риска и времени развития внутривенного рестеноза в коронарных артериях после выполнения экстренного стентирования у пациентов с ОКС.

Программа, созданная на основе вышеуказанных математических моделей, позволяет индивидуализированно и с высокой точностью прогнозировать вероятность развития рестеноза, а также время формирования гемодинамически значимого рестеноза у пациентов кардиологического профиля в зависимости от индивидуального сочетания у них общих и местных факторов риска.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Прежде всего, проводили оценку влияния общих и местных факторов риска на вероятность и скорость развития внутрисстенного рестеноза.

Для этого:

- Оценивали влияние известных общих и местных факторов риска на частоту развития внутрисстенного рестеноза;
- Изучали влияние нарушений сердечного ритма на вероятность и скорость развития рестеноза.
- Разрабатывали модель прогнозирования развития рестеноза, в которой учитывали взаимное влияние всех факторов риска. На основании полученной модели была разработана программа для ЭВМ, прогнозирующая вероятность и скорость развития гемодинамически значимого рестеноза у пациентов, стентированных по поводу ОКС.

На основании индивидуальных прогнозов вероятности и скорости развития рестеноза был разработан индивидуализированный алгоритм обследования пациентов, стентированных по поводу ОКС

В ходе второго, проспективного этапа исследования производили оценку эффективности разработанного алгоритма в отношении частоты развития рестеноза и его манифестации в виде ОКС в сравнении со стандартной тактикой послеоперационного ведения.

3.1. Исследуемые факторы риска

Были проанализированы результаты экстренного стентирования коронарных артерий у 387 пациентов, которые имели показания для повторной КАГ. Было установлено, что гемодинамически значимый внутрисстенный рестеноз развился у 108 из 387 пациентов (27,9%). Эти больные составили группу I. Не было обнаружено гемодинамически значимого рестеноза у 279 из

387 пациентов, направленных на повторную КАГ, что составило 72,1% пациентов. Эти больные составили группу II.

У 34 человек (31,5%) из 108 пациентов со значимым рестенозом основанием для проведения повторной КАГ был повторный ОКС: с подъемом сегмента ST – 7,4% (8/108 человек), а без подъема – 24,1% (26/108). У 19,4% (21/108) пациентов) были выявлены симптомы ишемии в бассейне стентированной артерии с помощью стресс-ЭхоКГ. У 49,1% (53/108) пациентов клинические проявления формирования рестеноза отсутствовали, и рестеноз в стентированном сегменте был выявлен при проведении обследования по поводу поражения других коронарных артерий. Структура клинических проявлений гемодинамически значимого рестеноза у данных пациентов представлена на Рисунке 8.

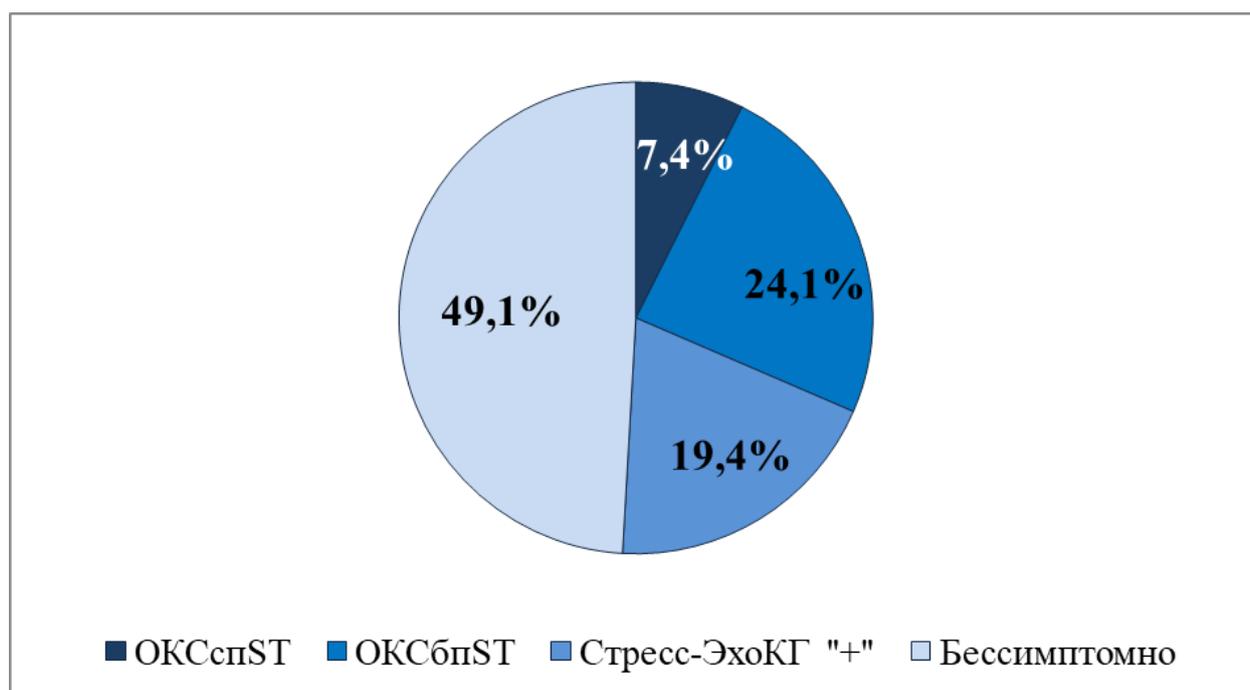


Рисунок 8 – Клинические проявления гемодинамически значимого рестеноза у пациентов группы I

Исследуемые факторы риска были проанализированы в отношении их влияния на вероятность формирования рестеноза. Факторы риска были представлены как количественные, порядковые и номинальные переменные.

Поэтому для сравнения силы связи исследуемых факторов риска с формированием рестеноза и с его гемодинамической значимостью количественные данные были переведены в порядковые. Для оценки значимости различий распространенности факторов риска между группами использовали критерий согласия Пирсона (χ^2). Для оценки силы связи между исследуемым фактором и принадлежностью пациента к одной из групп применяли критерий V Крамера. Для факторов, достоверно связанных с развитием рестеноза было определено ОШ с 95% доверительным интервалом (ДИ).

3.1.1. Общие факторы риска

В статистический анализ были включены такие потенциальные общеизвестные факторы риска, как возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний (СД, ХОБЛ, АГ, ХСН, ХБП), курение, отягощенная наследственность по ССЗ, злоупотребление алкоголем, снижение ФВЛЖ, СКФ, а также, ИМТ. Результаты анализа представлены в Таблицах 8, 9.

Таблица 8 – Общие факторы риска, достоверно связанные с внутривентрикулярным рестенозом

Фактор риска	Характеристика фактора риска	Группа I (n = 108), n (%)	Группа II (n = 279), n (%)	χ^2	V Крамера	p-значение	ОШ	ДИ 95% ниж.	ДИ 95% верх.
СД	наличие	44 (40,7%)	25 (9,0%)	53,675	0,372	< 0,001	6,985	3,981	12,256
АГ	наличие	86 (79,6%)	183 (65,6%)	7,240	0,137	0,007	2,051	1,208	3,482
	контролируемая	70 (64,8%)	174 (62,4%)	4,233	0,108	0,040	1,755	1,023	3,012
	неконтролируемая	16 (14,8%)	9 (3,2%)	21,750	0,390	< 0,001	7,758	3,034	19,838
ХСН	наличие	72 (66,7%)	132 (47,3%)	11,701	0,074	0,001	2,227	1,400	3,542
	2А ст.	33 (30,6%)	38 (13,6%)	18,578	0,270	< 0,001	3,546	1,962	6,409
	2Б ст.	6 (5,6%)	7 (2,5%)	5,056	0,161	0,025	3,500	1,109	11,051
ФВЛЖ	< 50 %	38 (35,2%)	48 (17,2%)	14,565	0,194	< 0,001	2,613	1,580	4,319
ХОБЛ	тяжелое течение	5 (4,6%)	3 (1,1%)	4,906	0,117	0,027	4,504	1,056	19,214

Таблица 9 – Общие факторы риска, для которых достоверная связь с рестенозом не доказана

Фактор риска		Группа I (n = 108), n (%)	Группа II (n = 279), n (%)	χ^2	V Крамера	p- значение
Общие факторы риска						
Возраст (лет)	< 49	8 (7,4%)	22 (7,9%)	-	-	-
	50-59	37 (34,3 %)	72 (25,8%)	0,569	0,064	0,451
	60-69	42 (38,9%)	118 (42,3%)	0,002	0,003	0,962
	≥ 70	21 (19,4%)	67 (24,0%)	0,095	0,028	0,758
Пол	муж.	79 (73,1%)	195 (69,9%)	0,399	0,032	0,528
	жен.	29 (26,9%)	84 (30,1%)			
ИМТ	< 25	54 (50,0%)	158 (56,6%)	-	-	-
	25-29	42 (38,9%)	112 (40,1%)	0,150	0,020	0,699
	30-34	9 (8,3%)	11 (4,0%)	3,033	0,115	0,082
	≥ 35	1 (0,9%)	1 (0,4%)	0,624	0,054	0,429
ХОБЛ	наличие	14 (13,0%)	25 (9,0%)	1,376	0,060	0,241
	легкое течение	4 (3,7%)	15 (5,4%)	0,327	0,030	0,568
	среднетяж. течение	5 (4,6%)	7 (2,5%)	1,250	0,059	0,264
ХБП		18 (16,7%)	30 (10,8%)	2,506	0,080	0,113
СКФ (мл/мин /1,73м ²)	≥ 90	55 (50,9%)	138 (49,5%)			
	60-89	46 (42,6%)	131 (47,0%)	0,293	0,028	0,588
	< 60	7 (6,5%)	10 (3,6%)	1,207	0,076	0,272
ХСН	1 ст.	33 (30,6%)	87 (31,2%)	2,525	0,091	0,112
Курение		16 (14,8%)	54 (19,4%)	1,083	0,053	0,298
Алкоголь		13 (12,0%)	32 (11,5%)	0,024	0,008	0,876
Наследственность		47 (43,5%)	137 (49,1%)	0,974	0,050	0,324

Оказалось, что из общих факторов риска наибольшую связь с развитием рестеноза имели такие факторы риска, как СД (ОШ = 7,0 [95% ДИ 3,9 – 12,3], $p < 0,001$) и неконтролируемая АГ (ОШ = 7,8 [95% ДИ 3,0 – 19,8], $p < 0,001$) (Таблица 8). При этом контролируемая АГ в значительно меньшей степени была ассоциирована с развитием рестеноза (ОШ = 1,8 [95% ДИ 1,0 – 3,0], $p = 0,040$).

Не было получено статистически значимых результатов в отношении влияния факта наличия ХОБЛ или ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения на развитие рестеноза ($p = 0,570$ и $p = 0,260$ соответственно). Тем не менее, было выявлено, что шансы наличия пациентов с ХОБЛ тяжелого течения статистически значимо выше в группе I в сравнении с группой II (ОШ = 4,5

[95% ДИ 1,1 – 19,2], $p = 0,027$).

Также статистически значимым фактором в отношении связи с формированием рестеноза была ХСН. При этом взаимосвязь данного фактора риска с рестенозом зависела от стадии заболевания. При ХСН I стадии статистически значимой связи с рестенозом выявлено не было в отличие от более поздних стадий заболевания ПА и ПБ (ОШ = 3,5 [95% ДИ 2,0 – 6,4], $p < 0,001$ и ОШ = 3,5 [95% ДИ 1,1 – 11,1], $p = 0,025$ соответственно). Величина ФВЛЖ также была ассоциирована с развитием рестеноза. Так, при ФВЛЖ менее 50% (ОШ = 2,6 [95% ДИ 1,6 – 4,3], $p < 0,001$).

3.1.2. Нарушения сердечного ритма и проводимости как факторы риска развития рестеноза

Кроме общепринятых, широко описанных в литературе факторов риска, в анализ были включены гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма, выявленные при проведении суточного мониторирования ЭКГ (ЖЭС частотой более 30 в час либо ранняя, постоянная форма ФП, блокады проведения). Как универсальный параметр, в значительной степени влияющий на гемодинамику, отражаемый в протоколе суточного мониторирования ЭКГ, также анализировали наличие и частоту пауз между сокращениями желудочков, превышающих 1,5 секунды (Таблица 10, Рисунок 9).

Таблица 10 – Связь нарушений сердечного ритма и проводимости с внутрисентовым рестенозом

Фактор риска	Характеристика фактора риска	Группа I (n = 108)	Группа II (n = 279)	χ^2	V Крамера	p-значение	ОШ	ДИ 95% ниж.	ДИ 95% верх.
Достоверно связанные с рестенозом факторы									
Гемодинамически значимые нарушения ритма/проводимости	Наличие ЖЭС > 30 в час либо ранние, постоянная форма ФП, блокады проведения, n (%)	55 (50,9%)	64 (22,9%)	28,640	0,272	< 0,001	3,486	2,180	5,574
Блокады проведения	n (%)	14 (13,0%)	8 (2,9%)	14,801	0,196	< 0,001	5,045	2,052	12,407
ФП	Постоянная форма, n (%)	13 (12,0%)	14 (5,0%)	5,911	0,124	0,015	2,590	1,175	5,710
ЖЭС (ранние)	> 300 в сутки, n (%)	8 (7,4%)	4 (1,4%)	9,476	0,159	0,002	5,604	1,650	19,032
Паузы между сокращениями желудочков	Наличие пауз с RR > 1,5 с, n (%)	17 (15,7%)	12 (4,3%)	14,699	0,195	< 0,001	4,157	1,912	9,034
Паузы (RR > 1,5 с), частота	≥ 101 в сутки, n (%)	9 (8,3%)	4 (1,4%)	12,060	0,180	0,001	6,530	1,964	21,710
Факторы, для которых связь с рестенозом не доказана									
ЖЭС	поздние, > 30 в час, n (%)	22 (20,4%)	45 (16,1%)	0,987	0,050	0,323	1,330	0,755	2,344
	ранние, < 300 в сутки, n (%)	4 (3,7%)	6 (2,2%)	0,934	0,050	0,334	1,868	0,516	6,762
Паузы (RR > 1,5 с), частота	Нет, либо < 10 в сутки, n (%)	92 (85,2%)	267 (95,7%)	3,275	0,094	0,070	2,539	0,896	7,197
	11-100, n (%)	7 (6,5%)	8 (2,9%)						

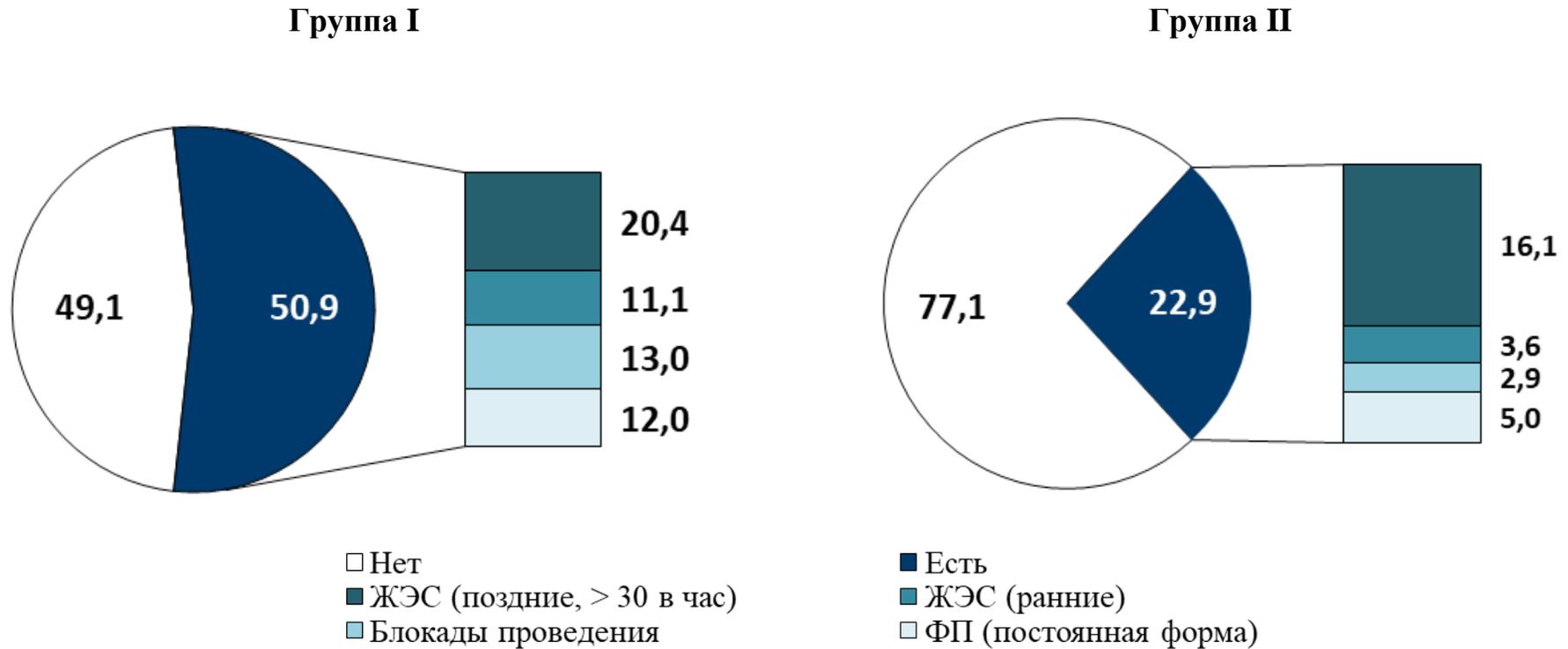


Рисунок 9 – Распределение гемодинамически значимых аритмий в исследуемых группах (% от числа пациентов в группе)*

* У некоторых пациентов наблюдали сочетание различных видов аритмий, каждый из которых представлен долей (в %) от общего количества пациентов в группе, в связи с чем простое суммирование долей различных видов аритмий превышает общую долю пациентов с аритмиями.

В ходе анализа полученных данных было выявлено, что наличие нарушений сердечного ритма и проводимости, сопровождающихся нарушением гемодинамики, также было статистически значимо взаимосвязано с принадлежностью пациентов к группам I или II (ОШ = 3,5 [95% ДИ: 2,2 – 5,6], $p < 0,001$). Нарушения сердечного ритма и проводимости, имеющие гемодинамическую значимость, такие как ЖЭС частотой более 30 в час, ранние ЖЭС (с индексом преждевременности < 1), постоянная форма ФП, блокады проведения, сопровождающиеся значимым увеличением интервала между сокращениями желудочков, значительно чаще наблюдали в группе I, чем в группе II (50,9% против 22,9%, $p < 0,001$).

Статистически значимая взаимосвязь с развитием рестеноза была обнаружена для ранней ЖЭС при количестве экстрасистол более 300 в сутки (ОШ = 5,6 [95% ДИ 1,7 – 19,0], $p = 0,002$), для постоянной формы ФП (ОШ = 2,6 [95% ДИ 1,2 – 5,7], $p = 0,015$), а также для блокад проведения (ОШ = 5,0 [95% ДИ 2,1 – 12,4], $p < 0,001$). Не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи с развитием рестеноза для ранней ЖЭС частотой менее 300 в сутки (ОШ = 1,9 [95% ДИ 0,5-6,8], $p = 0,334$), а также для средних и поздних экстрасистол с индексом преждевременности 1 и более (ОШ = 1,3 [95% ДИ 0,8-2,3], $p = 0,437$).

При анализе характеристик нарушений ритма и проводимости, отражаемых в протоколе суточного мониторирования ЭКГ, было выявлено, что такой фактор риска, как наличие пауз между сокращениями желудочков длительностью более 1,5 секунд, достоверно связан с развитием рестеноза, независимо от вида аритмий (ОШ = 4,2 [95% ДИ 1,9; 9,0], $p < 0,001$). Так, паузы более 1,5 секунд были зафиксированы у 15,7% пациентов группы I и у 4,3% пациентов группы II. При этом шансы принадлежности пациентов к группе с рестенозом зависели от количества зафиксированных за сутки пауз (Рисунок 10). Так, при количестве пауз менее 100 в сутки не было выявлено достоверной взаимосвязи с развитием рестеноза (ОШ = 2,5 [95% ДИ 0,9-7,2], $p = 0,07$). При количестве пауз более 100 в сутки выявляли статистически

значимую взаимосвязь данного фактора риска с развитием рестеноза (ОШ = 6,5 [95% ДИ: 2,0 – 21,7], $p = 0,001$).

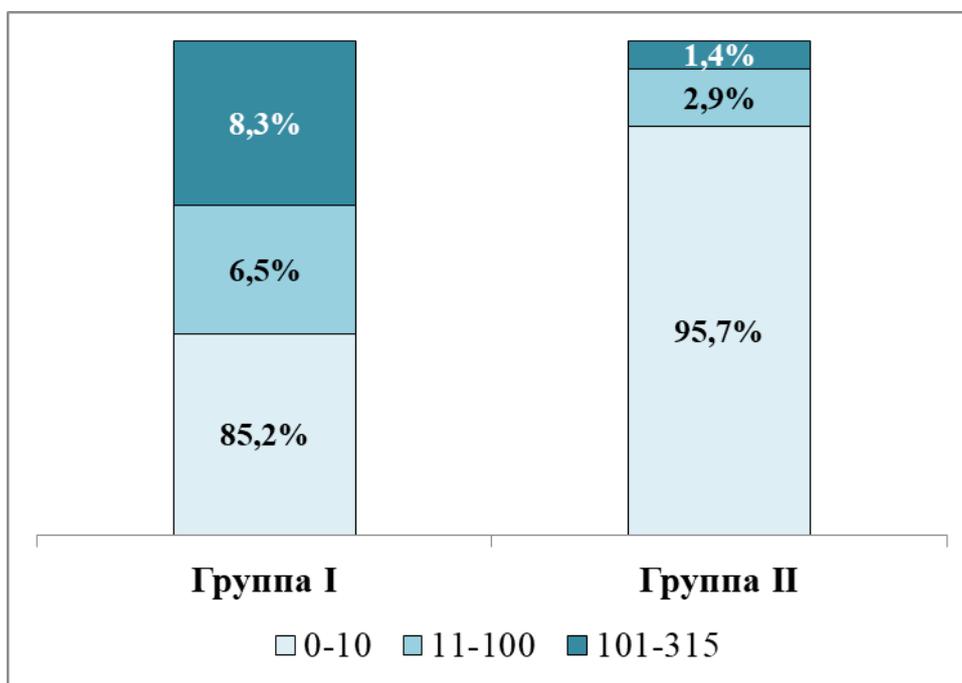


Рисунок 10 – Распределение частоты пауз между сокращениями желудочков ($RR > 1,5$ секунд) между исследуемыми группами в %.

3.1.3. Локальные факторы риска

Среди возможных локальных факторов риска развития рестеноза анализировали следующие: наличие подъема сегмента ST при первичном ЧКВ, локализация поражения, наличие бифуркационного поражения, вид имплантируемого стента, количество и диаметр имплантированных стентов, протяженность стентированного сегмента, оценка кровотока по шкале TIMI после ЧКВ (Таблицы 11, 12).

Таблица 11. Местные факторы риска, достоверно связанные с вероятностью развития рестеноза

Фактор риска (ФР)	Характеристика ФР	Группа I (n = 108)	Группа II (n = 279)	χ^2	V Крамера	р-значение	ОШ	ДИ 95% ниж.	ДИ 95% верх.
Вид стента	ГМС, n (%)	95 (88,0%)	118 (42,3%)	65,623	0,412	< 0,001	9,971	5,330	18,653
Диаметр стента	3,0 мм, n (%)	37 (34,3%)	80 (28,7%)	16,518	0,347	< 0,001	5,242	2,268	12,116
	< 3,0 мм, n (%)	37 (34,3%)	40 (14,3%)	16,518	0,347	< 0,001	5,242	2,268	12,116
ТІМІ	< 3, n (%)	32 (29,6%)	14 (5,0%)	45,031	0,341	< 0,001	7,970	4,046	15,698
Количество стентов	3, n (%)	22 (20,4%)	19 (6,8%)	17,685	0,279	< 0,001	4,255	2,100	8,624
	4 и более, n (%)	5 (4,6%)	2 (0,7%)	9,483	0,221	0,002	9,188	1,718	49,132
Бифуркация, n (%)		42 (38,9%)	66 (23,7%)	8,980	0,152	0,003	2,054	1,277	3,303
Протяженность стентированного сегмента	≥ 30 мм, n (%)	49 (45,4%)	73 (26,2%)	6,995	0,197	0,008	2,629	1,267	5,455

Таблица 12 – Местные факторы риска, для которых достоверная связь с рестенозом не доказана

Фактор риска (ФР)		Группа I (n = 108)	Группа II (n = 279)	χ^2	V Крамера	р-значение
Локализация поражения	ПНА, n (%)	60 (55,6%)	137 (49,1%)	3,413	0,094	0,491
	ОА, n (%)	17 (15,7%)	53 (19,0%)			
	ПКА, n (%)	30 (27,8%)	79 (28,3%)			
	Ствол, n (%)	0 (0,0%)	5 (1,8%)			
	Интермедиа, n (%)	1 (0,9%)	5 (1,8%)			
Подъем ST при первичном ОКС	ОКСпST, n (%)	37 (34,3%)	79 (28,3%)	1,311	0,058	0,252
	ОКСбпST, n (%)	71 (65,7%)	200 (71,7%)			
Количество стентов	1, n (%)	40 (37,0%)	147 (52,7%)	-	-	-
	2, n (%)	41 (38,0%)	111 (39,8%)	1,437	0,065	0,231
Диаметр стента	≥ 4,0 мм, n (%)	9 (8,3%)	51 (18,3%)	-	-	-
	3,5 мм, n (%)	25 (23,1%)	108 (38,7%)	0,411	0,046	0,522
Протяженность стентированного сегмента	< 20 мм, n (%)	12 (11,1%)	47 (16,8%)	-	-	-
	20-29 мм, n (%)	47 (43,5%)	159 (57,0%)	0,163	0,025	0,687

Местные факторы риска в значительной степени влияли на шансы принадлежности пациентов к группе с рестенозом. В частности, наибольшую связь с рестенозом выявили у такого фактора риска, как имплантация ГМС (ОШ = 10,0 [95% ДИ 5,3 – 18,7], $p < 0,001$). Данный вид стента был имплантирован у 88,0% пациентов группы I против 42,3% группы II.

Еще одним фактором риска, обладающим статистически значимой связью с формированием рестеноза, оказалось количество имплантированных стентов. При этом шансы принадлежности пациентов к группе с рестенозом возрастали с увеличением количества стентов. Так доля пациентов с 3 стентами составила 20,4% в группе I против 6,8% в группе II (ОШ = 4,3 [95% ДИ 2,1 – 8,6], $p < 0,001$). В группе без рестеноза было всего 2 пациента с 4 и более имплантированными во время первичного ЧКВ стентами, что составило 0,7%, в то время как доля таких пациентов в группе I составила 4,6% (ОШ = 9,2 [95% ДИ 1,7 – 49,1], $p = 0,002$).

Такие характеристики ЧКВ, как диаметр имплантированных стентов и протяженность стентированного сегмента также в значительной мере были ассоциированы с принадлежностью пациентов к группе с рестенозом или без рестеноза. Протяженные стентлируемые участки длиной более 30 мм были характерны для группы I – 45,4% против 26,2% в группе II (ОШ = 2,6 [95% ДИ 1,3 – 5,5]). Стентирование менее протяженных участков (20-29 мм) не было ассоциировано с развитием рестеноза (ОШ = 1,2 [95% ДИ 0,6 – 2,4], $p = 0,69$). Шансы принадлежности пациентов к группе с рестенозом достоверно увеличивались при имплантации стентов диаметром 3,0 мм и менее (ОШ = 5,2 [95% ДИ 2,3 – 12,1], $p < 0,001$). Имплантация стентов диаметром 3,5 и более мм не увеличивала шансы принадлежности пациентов к группе I (ОШ = 1,3 [95% ДИ 0,6 – 3,0], $p = 0,522$).

Шансы наличия в группе I пациентов с бифуркационным поражением были в 2,1 раз выше, чем в группе II (ОШ = 2,1 [95% ДИ 1,3 – 3,3], $p = 0,003$).

У подавляющего большинства пациентов, включенных в исследование, значение оценки кровотока по шкале TIMI составило 3. Тем не менее, доля

пациентов с оценкой ТИМІ 2 или 1 была значительно выше в группе I в сравнении с группой II – 29,6% против 5,0% соответственно (ОШ = 7,8 [95% ДИ 4,0 – 15,7]).

3.2. Оценка вероятности развития рестеноза в зависимости от сочетания общих и местных факторов риска

Оценку сочетанного влияния исследуемых факторов риска на вероятность развития рестеноза производили с помощью построения бинарной логистической регрессионной модели.

Построение модели производили с помощью программы SPSS Statistics (IBM, США). Изначально в регрессионную модель были включены все факторы риска, показавшие свою значимость в отношении влияния на риск развития рестеноза. При построении модели использовали метод пошагового исключения Вальда, при котором на каждом последующем шаге производилось исключение наименее значимых факторов в отношении развития исхода. Для улучшения качества модели использовали метод случайного отбора наблюдений.

Полученная регрессионная модель характеризовалась удовлетворительной способностью к прогнозированию результата: значение скорректированного R^2 Нэйджелкера составило 0,596. Значение χ^2 составило 206,709, -2-Log-правдоподобие – 251,555, количество степеней свободы – 10 ($p = 0,000$).

Процент корректных предсказаний для выбранных наблюдений составил 85,3%. Процент правильно предсказанных случаев развития рестеноза составил 84,3%, отсутствия рестеноза – 85,7%. Доля корректно предсказанных исходов для невыбранных (проверочных) наблюдений составила 79,1%. Было правильно предсказано 72,0% случаев развития рестеноза и 81,8% - его отсутствия.

По итогам произведенных вычислительных операций были получены

коэффициенты для наиболее значимых факторов риска, включенных в модель, которыми стали вид имплантированного стента, оценка кровотока по шкале TIMI, СД, бифуркационное поражение, постоянная форма ФП, диаметр стента, количество имплантированных в 1 артерию стентов, частота ранних экстрасистол (шт./ сут.), количество пауз между сокращениями желудочков в сутки ($RR > 1,5$ с) по данным суточного мониторинга ЭКГ, а также стадия ХСН (Таблицы 13, 14).

Таблица 13 – Параметры логистической регрессии, определяющей вероятность развития рестеноза

ФР	В	MSE	Вальд	ст. св.	р-значение	ОШ	95% ДИ ниж.	95% ДИ верх.
Вид стента	2,187	0,395	30,688	1	< 0,001	8,909	4,109	19,315
TIMI	-2,046	0,451	20,593	1	< 0,001	,129	,053	0,313
СД	1,466	0,391	14,061	1	< 0,001	4,332	2,013	9,321
Постоянная форма ФП	1,438	0,571	6,331	1	0,012	4,211	1,374	12,907
Бифуркация	1,271	0,363	12,241	1	< 0,001	3,563	1,749	7,260
Диаметр стента	0,734	0,182	16,275	1	< 0,001	2,084	1,459	2,977
Стадия ХСН	0,653	0,184	12,583	1	< 0,001	1,920	1,339	2,754
Количество стентов	0,593	0,214	7,692	1	0,006	1,809	1,190	2,749
Паузы RR > 1,5 с (в сутки)	0,015	0,005	9,168	1	0,002	1,015	1,005	1,025
Ранняя желудочковая экстрасистолия (кол-во в сутки)	0,004	0,001	11,649	1	0,001	1,004	1,002	1,006
Константа	-0,564	1,356	0,173	1	0,677	,569		

ФР – факторы риска, В – коэффициент, MSE – среднеквадратическая ошибка, ст. св. – степени свободы, р – значимость, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Таблица 14. Значения переменных в уравнении регрессии

ФР	Соответствие значений		ФР	Соответствие значений		ФР	Соответствие значений	
	0	1		0	1		0	1
Вид стента	0	СЛП	TIMI	Значение TIMI		ХСН	0	нет
	1	ГМС		0	≥ 4,0		1	1 ст.
СД	0	нет	Диаметр имплантированного стента	1	3,5		2	2А ст.
	1	да		2	3,0		3	2Б ст.
Постоянная форма ФП	0	нет		3	< 3,0	Количество имплантированных стентов	1	1
	1	да	Кол-во пауз RR > 1,5 с		2		2	
Бифуркационное поражение	0	нет	Ранние ЖЭС		3		3	
	1	да			4		≥ 4	

Анализ качества полученной модели был дополнен ROC-анализом (Рисунок 11). Высокое качество модели было подтверждено значением площади под кривой ($AUC = 0,919$, $p = 0,000$; ДИ 95%: $0,891 - 0,946$).

Точкой отсечения для низкой вероятности развития рестеноза было выбрано значение вероятности его развития, равное 30%. При этом чувствительность модели для данной точки отсечения составила 92,5%, а специфичность – 63,6%. Риск развития рестеноза считали средним при предсказанной вероятности его развития от 31 до 69%. В точке отсечения 69% была значительно выше специфичность модели (93,3%), позволяющая максимально отсеивать ложноположительные результаты прогнозирования. Чувствительность модели в данной точке составила 54,7%.

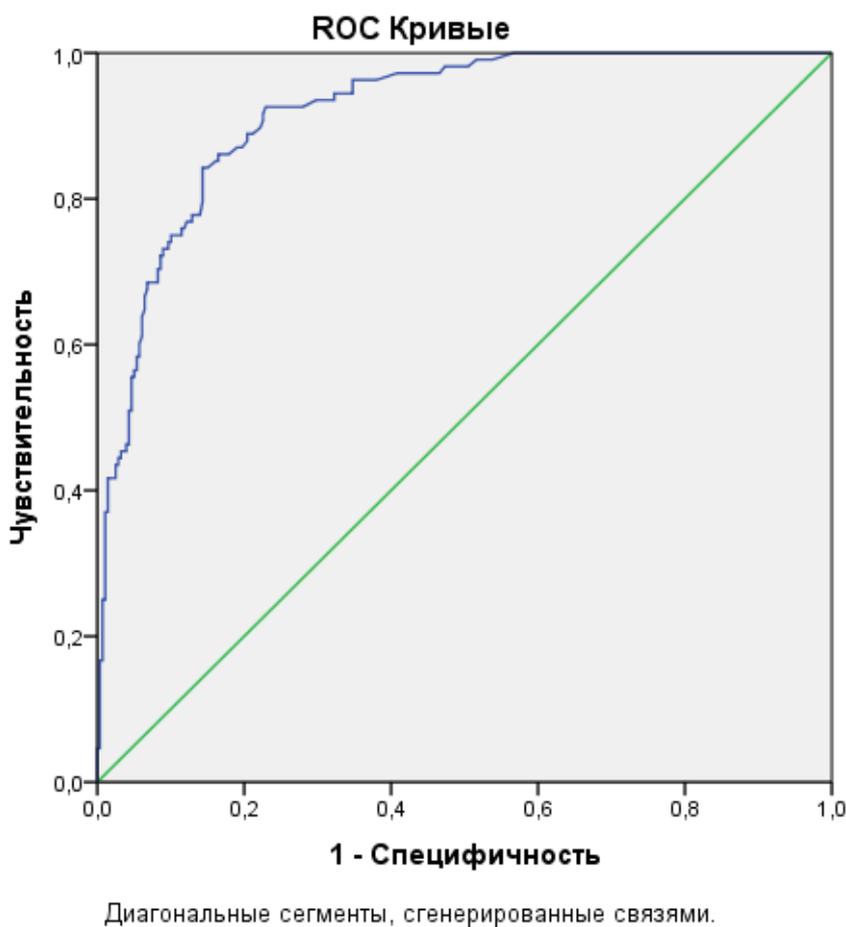


Рисунок 11 – ROC-анализ модели прогнозирования риска развития рестеноза.

Посредством построенной логистической регрессии с удовлетворительной степенью точности возможно прогнозировать риск развития рестеноза на основании данных о виде, диаметре и количестве имплантированных стентов, наличии бифуркационного поражения, оценке кровотока по шкале TIMI, СД, ХСН а также ранней ЖЭС, постоянной форме ФП, и аритмиях, сопровождающихся длительными паузами между сокращениями желудочков.

3.3. Прогнозирование времени развития рестеноза в зависимости от сочетания общих и местных факторов риска

В ходе проведенного исследования было выявлено, что время диагностики гемодинамически значимого рестеноза варьировало от 3 до 25 месяцев. У 75,0% пациентов рестеноз был выявлен в течение 1 года после стентирования.

Для оценки влияния различных факторов риска на время развития рестеноза была построена множественная линейная регрессия (Таблица 15).

Модель характеризовалась удовлетворительным качеством ($R^2 = 0,793$).

Таблица 15 – Параметры множественной линейной регрессии, прогнозирующей время развития гемодинамически значимого рестеноза в зависимости от сочетания общих и местных факторов риска.

	Нестандартизованные коэффициенты		Р- значе ние	95,0% Доверительный интервал для В	
	В	MSE		Нижняя граница	Верхняя граница
(Константа)	-1,274	2,296	0,580	-5,830	3,282
Вид стента	-4,812	0,779	0,000	-6,358	-3,267
ТІМІ	3,737	0,465	0,000	2,815	4,660
Количество стентов	-1,485	0,314	0,000	-2,109	-0,861
Диаметр	4,087	0,589	0,000	2,919	5,256
Ранняя ЖЭС (кол-во в сутки)	-0,007	0,001	0,000	-0,009	-0,004
Постоянная форма ФП	-1,621	0,805	0,047	-3,218	-0,024
Паузы RR > 1,5 с (в сутки)	-0,022	0,004	0,000	-0,031	-0,013
СД	-4,061	0,521	0,000	-5,095	-3,027
ХСН, стадии	-1,355	0,277	0,000	-1,905	-0,805

Вид имплантируемого стента оказывал значительное влияние на скорость рестеноза. Так, имплантация ГМС была связана с увеличением скорости рестеноза на 4,8 месяца в сравнении с СЛП. Уменьшение оценки кровотока по шкале TIMI на каждый балл было ассоциировано с ускорением развития гемодинамически значимого рестеноза на 3,7 месяцев. Наличие СД сокращало время формирования рестеноза на 4,1 месяцев. Уменьшение диаметра на каждые 1,0 мм приводило к ускорению развития рестеноза на 4,1 месяца. Имплантация каждого дополнительного стента сокращала время развития рестеноза на 1,5 месяца. При этом также высокий вклад в скорость формирования рестеноза вносили длительные паузы между сокращениями желудочков ($RR > 1,5$ с), каждая из которых сокращала время развития рестеноза на 0,02 месяца. Таким образом, каждые 100 пауз сокращали время развития гемодинамически значимого рестеноза на 2 месяца. Наличие ранних ЖЭС также способствовало увеличению скорости развития рестеноза (на 0,7 месяца на каждые 100 ранних экстрасистол). Также ускоряло развитие рестеноза наличие постоянной формы ФП (на 1,6 месяца) и ХСН (на 1,4 месяцев пропорционально увеличению стадии ХСН).

3.4. Клинические примеры этапа I

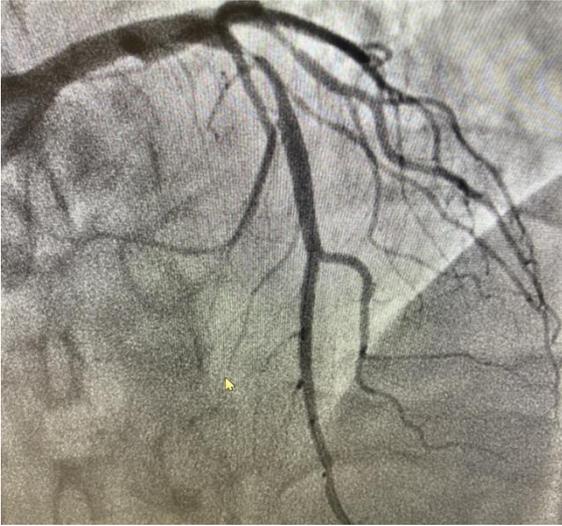
Клинический пример 1

Пациент Д., 62 года.

Госпитализирован в стационар в экстренном порядке в связи с ОКСбпСТ.

В анамнезе стентирование ПНА по поводу ОКС 2,5 месяца назад. Стентирование выполнено с использованием 2-х ГМС диаметрами 3,0 и 3,5 мм общей протяженностью 38 мм (Рисунок 12).

Сопутствующая патология: СД, 2 тип, инсулинопотребный, тяжелое течение; контролируемая АГ 3 степени; ХСН НПА, II функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).



До ЧКВ. Стеноз 99% в
проксимальном сегменте ПНА



После ЧКВ. Состояние после
стентирования ПНА

Рисунок 12 – Первичное ЧКВ по поводу ОКСпСТ в бассейне ПНА

На КАГ при поступлении в ПНА выявлен внутривенный рестеноз в проксимальном сегменте – 50%, в среднем сегменте – внутривенный рестеноз 90%, антеградный кровоток TIMI 1. Также выявлен стеноз ПКА до 70% во 2 сегменте. Остальные коронарные артерии без гемодинамически значимых поражений.

Суточное мониторирование ЭКГ выполнено на 7-е сутки после ЧКВ. Выявлена ранняя ЖЭС (322 ЖЭС/сут.). Максимальное расстояние R-R составляло более 1,5 с (компенсаторная пауза экстрасистол). Количество зарегистрированных за сутки пауз: 167.

Произведена ретроспективная оценка риска развития рестеноза с помощью предложенной программы. Вероятность развития рестеноза оценена как высокая (99,0%) в срок 2 месяца.

Выполнено рестентирование ПНА с применением СЛП (Рисунок 13). Болевой синдром купирован.



До ЧКВ. Внутрискелетный рестеноз
50% в проксимальном сегменте, 90%
- в среднем



После ЧКВ. Состояние после
рестентирования ПНА

Рисунок 13 – Повторное ЧКВ по поводу ОКСбпСТ в бассейне ранее стентированной ПНА

Анализ данного клинического наблюдения показывает, что совокупность наблюдаемых у пациента факторов риска приводит к развитию внутрискелетного рестеноза в сроки, предсказываемые разработанной программой. Ранняя ЖЭС, сопровождающаяся длительными паузами между сокращениями желудочков, у данного пациента была выявлена лишь на этапе суточного мониторинга ЭКГ, проведенного при повторном поступлении в стационар. Данный вид аритмии требует проведения противоаритмической терапии, в том числе, для снижения риска развития рестеноза.

Клинический пример 2

Пациент 3., 62 года.

Госпитализирован в стационар в экстренном порядке в связи с ОКСпСТ.

В анамнезе стентирование ПНА по поводу ОКС 22 месяца назад. Стентирование выполнено с использованием 2-х СЛП диаметрами 3,0 мм

общей протяженностью 28 мм.

Сопутствующая патология: контролируемая АГ 1 степени, ХСН IIIA, II функциональный класс NYHA.

На КАГ в ПНА визуализируются коронарные стенты без значимых рестенозов (Рисунок 14), стеноз 50% в среднем сегменте дистальнее стентов. Ствол левой коронарной артерии: асимметричный стеноз 35% в средней трети. ОА: бифуркационный стеноз 70% в среднем сегменте. ПКА: стеноз 40% в 1 сегменте, стеноз 90% во 2 сегменте.



Рисунок 14 – Стенты в ПНА проходимы, без гемодинамически значимого рестеноза

Выполнено стентирование симптом-связанной артерии (ПКА).

Суточное мониторирование ЭКГ выполнено на 8-е сутки после ЧКВ. Значимых нарушений сердечного ритма и проводимости не выявлено.

Произведена ретроспективная оценка риска развития рестеноза ранее стентированной артерии с помощью предложенной программы. Вероятность развития рестеноза оценена как низкая (6,0 %).

Анализ данного клинического случая подтверждает точность функционирования программы прогнозирования риска развития рестеноза. При отсутствии у пациента значимых факторов риска формирования рестеноза не наблюдали даже спустя 22 месяца после стентирования.

Клинический пример 3

Пациент К., 51 год.

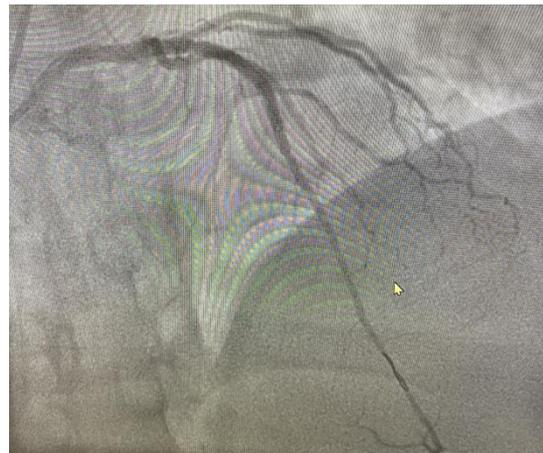
Госпитализирован в стационар в связи с положительным результатом стресс-ЭхоКГ для проведения КАГ, жалобами на периодические давящие боли за грудиной при подъеме на 1-й этаж, купирующиеся приемом нитратов короткого действия.

В анамнезе стентирование ПНА по поводу ОКСПСТ 15 месяцев назад. Стентирование выполнено с использованием 1-го ГМС диаметром 2,75 мм протяженностью 15 мм (Рисунок 15).

Сопутствующая патология: контролируемая АГ 3 степени.



До ЧКВ. Окклюзия в медиальном
сегменте ПНА



После ЧКВ. Состояние после
стентирования ПНА

Рисунок 15 – Первичное ЧКВ по поводу ОКСПСТ в бассейне ПНА

На коронарной ангиограмме в ПНА выявлена окклюзия в стенке. ретроградное контрастирование дистальных отделов по межкоронарным коллатералям. Неровность контуров ОА и ПКА в медиальных сегментах (Рисунок 16).

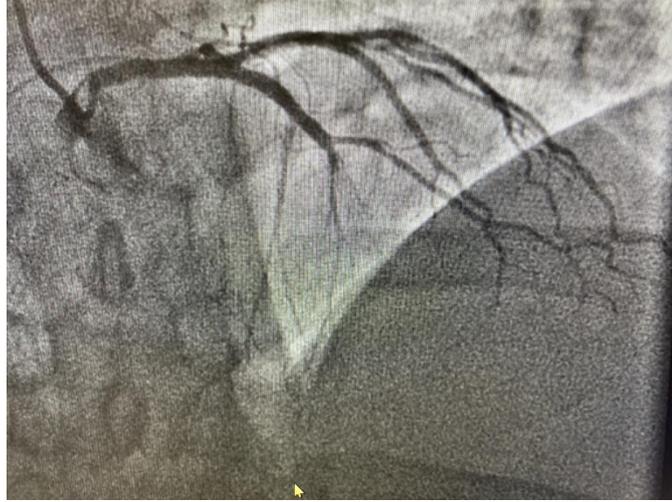


Рисунок 16 – Окклюзия в стенке в медиальном сегменте ПНА через 15 месяцев после стентирования

Пациенту рекомендовано однососудистое маммарокоронарное шунтирование.

Суточное мониторирование ЭКГ выполнено на 10-е сутки после ЧКВ. Выявлена ФП с паузами между сокращениями желудочков (R-R), превышающими 1,5 секунды. Количество зарегистрированных за сутки пауз: 145 (Рисунок 17).

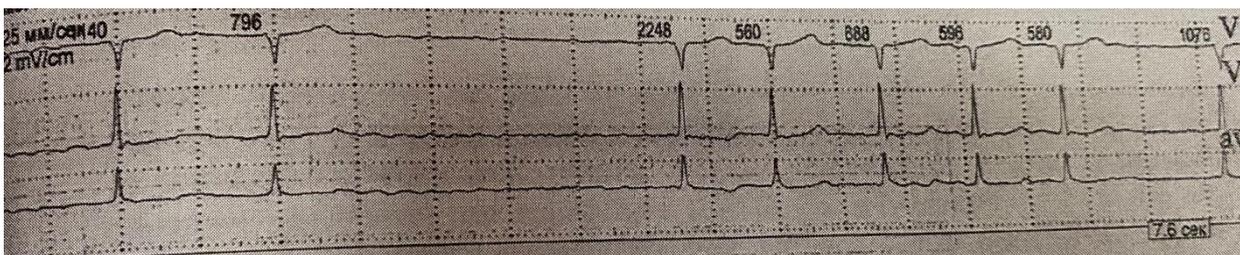


Рисунок 17 – Протокол суточного мониторирования ЭКГ. Фрагмент ЭКГ. ФП с длительной паузой между сокращениями желудочков

Произведена ретроспективная оценка риска развития рестеноза с помощью предложенной программы. Вероятность развития рестеноза оценена как высокая (87,0%) в срок 10 месяцев.

Анализ данного клинического случая показывает, что, несмотря на

имплантацию при первичном ЧКВ стента малой длины, совокупность факторов риска развития рестеноза у данного пациента, включая постоянную форму ФП, сопровождающуюся длительными паузами между сокращениями желудочков, способствовала развитию гемодинамически значимого внутривентрикулярного рестеноза. Более раннее выполнение КАГ у данного пациента в предсказанные программой сроки, вероятно, позволило бы своевременно выявить внутривентрикулярный рестеноз до полной окклюзии просвета артерии, что могло повлиять на дальнейшую тактику лечения (выполнение малоинвазивного вмешательства - рестентирования пораженного участка, а не травматичной операции маммарокоронарного шунтирования).

Таким образом, с помощью ретроспективного анализа было выявлено, что достоверной связью с развитием рестеноза обладали такие **системные факторы риска**, как СД, АГ, ХСН, сниженная ФВЛЖ, ХОБЛ тяжелого течения, а также нарушения ритма и проводимости, выявляемые при помощи суточного мониторирования ЭКГ. Впервые было выявлено, что такая характеристика сердечных аритмий и нарушений проводимости, как количество длительных пауз ($RR > 1,5$ с) между сокращениями желудочков с удовлетворительной степенью точности характеризует значимость аритмий в отношении связи с наличием рестеноза. При этом связь с рестенозом тем сильнее, чем большее количество пауз зарегистрировано за сутки. Также впервые обнаружена взаимосвязь между количеством ранних ЖЭС в сутки и развитием рестеноза. Поскольку данные факторы риска имели существенную связь с развитием рестеноза, а их выявление и достоверная оценка возможны лишь при выполнении суточного мониторирования ЭКГ, нами было сделано предположение о целесообразности выполнения суточного мониторирования ЭКГ пациентам, подвергающимся ЧКВ по поводу ОКС, у которых выявлено наличие или подозрение на наличие гемодинамически значимых аритмий по данным анамнеза, физикального обследования и стандартной записи ЭКГ, с целью прогнозирования развития рестеноза и коррекции послеоперационной

тактики обследования и лечения.

Из **местных факторов риска** наибольшей связью с формированием рестеноза обладали такие факторы, как вид имплантируемых стентов, оценка кровотока по шкале TIMI, количество имплантированных стентов, их диаметр, протяженность стентированного участка, а также наличие бифуркационного поражения.

Среди факторов, влияющих на **скорость развития рестеноза**, выявлены: вид имплантируемого стента, оценка кровотока по шкале TIMI, количество и диаметр имплантированных стентов, наличие СД, ХСН, а также наличие и количественные характеристики таких аритмий, как постоянная форма ФП, ранняя ЖЭС и наличие и количество пауз между сокращениями желудочков.

3.5. Оценка эффективности индивидуализированного алгоритма комплексного обследования пациентов после стентирования коронарных артерий по поводу ОКС

На основании регрессионных моделей, разработанных на предыдущем этапе, была предложена программа для ЭВМ, позволяющая в клинической практике прогнозировать риск и предполагаемое время развития рестеноза (Рисунок 18).

<p>СД</p> <p>Да</p> <p>* Стадия ХСН</p> <p>2а ст.</p> <p>Постоянная форма ФП</p> <p>Нет</p> <p>* Ранние ЖЭС (количество в сутки)</p> <p>0</p> <p>* Количество пауз RR > 1,5с</p> <p>0</p> <p>Бифуркационное поражение</p> <p>Нет</p> <p>* Вид стента</p> <p>ГМС</p>	<p>Количество имплантированных стентов</p> <p>3</p> <p>* Диаметр имплантированного стента</p> <p>3,0</p> <p>* Значение TIMI</p> <p>3</p> <p>Рассчитать</p> <p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;">Вероятность развития рестеноза: 82%</p> <p style="text-align: center;">Уровень риска: Высокий риск. Предполагаемое время развития: 6 месяцев.</p>
--	---

Рисунок 18 – Пример работы «Программы по расчету риска развития рестеноза коронарных артерий»

На основании работы данной программы был разработан индивидуализированный алгоритм послеоперационной тактики обследования и лечения пациентов, стентированных по поводу ОКС (Рисунок 19).

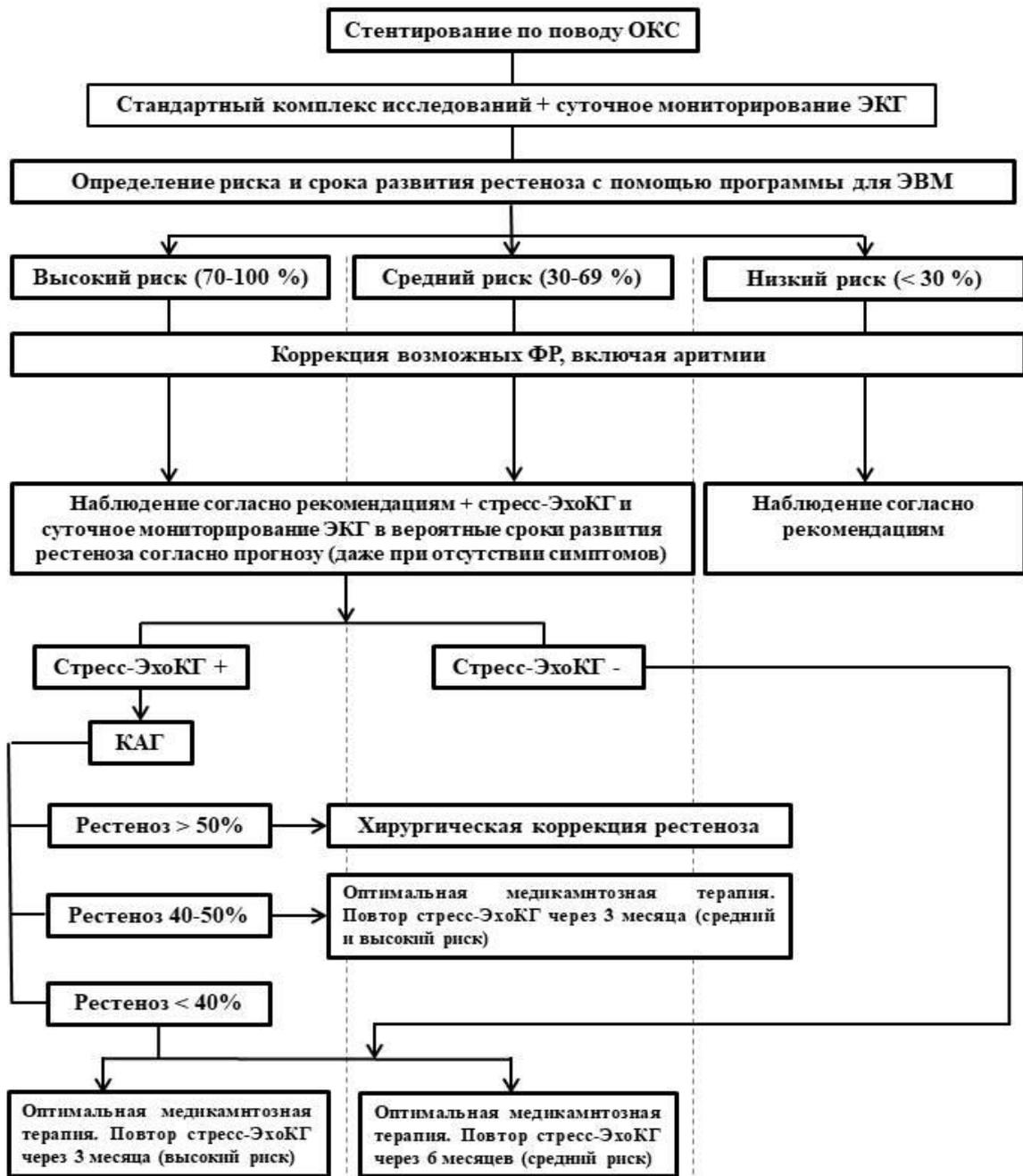


Рисунок 19 – Индивидуализированный алгоритм послеоперационного обследования пациентов, перенесших стентирование по поводу ОКС

Клиническую оценку эффективности предложенного алгоритма производили на этапе проспективного рандомизированного исследования на базе кафедры и клиники факультетской хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ.

Критериями эффективности разработанного персонализированного алгоритма послеоперационного обследования пациентов, стентированных по поводу ОКС, считали частоту развития рестеноза в когорте, а также частоту его манифестации в виде ОКС.

Обе группы были сопоставимы по распространенности сопутствующей патологии (Таблица 16), а также по общепринятым местным факторам риска развития рестеноза. Были выявлены статистически значимые различия лишь в распространенности ЖЭС, в частности, ранней ЖЭС, что было связано с тем, что всем пациентам когорты I выполняли рутинное суточное мониторирование ЭКГ, а пациентам когорты II – лишь при выявлении гемодинамически значимых аритмий при регистрации ЭКГ.

Таблица 16 – Характеристика когорт второго этапа исследования по факторам риска

А. Системные факторы риска

Когорты		Когорта I (n = 55)	Когорта II (n = 57)	χ^2	Уровень значимости (p-значение)
Возраст (M(σ), лет)		61,2(10,6)	64,4(11,3)	-	0,206*
Пол	Мужчины, n (%)	37 (67,3%)	33 (57,9%)	1,050	0,305
	Женщины, n (%)	18 (32,7%)	24 (42,1%)		
СД	Всего, n (%)	9 (16,4%)	8 (14,0%)	0,118	0,731
ХОБЛ	Всего, n (%)	6 (10,9%)	5 (8,8%)	0,144	0,704
	легкое, n (%)	3 (5,5%)	3 (5,3%)		
	среднетяжелое, n (%)	2 (3,6%)	1 (1,8%)		
	тяжелое, n (%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)		
АГ	Всего, n (%)	40 (72,7%)	38 (66,7%)	0,486	0,486
	контролируемая, n (%)	36 (65,5%)	36 (63,2%)	1,102	0,576
	неконтролируемая, n (%)	4 (7,3%)	2 (3,5%)		
ХСН	Всего, n (%)	34 (61,8%)	34 (59,6%)	0,652	0,884
	I, n (%)	20 (36,4%)	17 (29,8%)		
	IIА, n (%)	12 (21,8%)	14 (24,6%)		
	IIБ, n (%)	2 (3,6%)	3 (5,3%)		
ХБП	Всего, n (%)	8 (14,5%)	8 (14,0%)	0,006	0,997
	I, n (%)	6 (10,9%)	6 (10,5%)		

	2, n (%)	2 (3,6%)	2 (3,5%)		
	3, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Курение, n (%)		12 (21,8%)	13 (22,8%)	0,016	0,900
Алкоголь, n (%)		8 (14,5%)	8 (14,0%)	0,006	0,938
Наследственность, n (%)		21 (38,2%)	25 (43,9%)	0,373	0,541

* По критерию Манна-Уитни

Б. Нарушения сердечного ритма и проводимости*

Когорты		Когорта I (n = 55)	Когорта II (n = 57)	χ^2	Уровень значимости (p- значение)
Нарушения сердечного ритма и проводимос ти	Гемодинамически значимые нарушения ритма / проводимости, n (%)	15 (27,3%)	8 (14,0%)	3,006	0,083
	ЖЭС, n (%)**	13 (23,6%)	4 (7,01%)	6,005	0,014
	Ранняя, n (%)**	6 (10,9%)	1 (1,8%)	4,004	0,045
	Другие ЖЭС частотой более 30 в час, n (%)	7 (12,7%)	4 (7,0%)	1,030	0,310
	ФП, постоянная форма, n (%)	3 (5,5%)	2 (3,5%)	0,248	0,618
	Блокады проведения, n (%)	2 (3,6%)	2 (3,5%)	0,001	0,971
	Паузы (RR > 1,5 с), n (%)	6 (10,9%)	-	-	-

* В когорте I - по данным суточного мониторинга ЭКГ; в когорте II - по данным рутинной регистрации ЭКГ.

** Различия признака между когортами статистически значимы.

В. Локальные факторы риска

Когорты		Когорта I (n = 55)	Когорта II (n = 57)	χ^2	Уровень значимости (p-значение)
Подъем ST	ОКСбпСТ, n (%)	33 (60,0%)	35 (61,4%)	0,023	0,879
	ОКСпСТ, n (%)	22 (40,0%)	22 (38,6%)		
Локализация поражения	ПМЖВ, n (%)	30 (54,5%)	33 (57,9%)	2,140	0,710
	ОА, n (%)	11 (20,0%)	7 (12,3%)		
	ПКА, n (%)	13 (23,6%)	15 (26,3%)		
	Ствол ЛКА, n (%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)		
	Интермедиа, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)		
Бифуркационное поражение, n (%)		3 (5,5%)	5 (8,8%)	0,464	0,496
Стент	ГМС, n (%)	33 (60,0%)	35 (61,4%)	0,023	0,879
	СЛП, n (%)	22 (40,0%)	22 (38,6%)		
Кол-во стентов	1, n (%)	36 (65,5%)	39 (68,4%)	0,439	0,932
	2, n (%)	12 (21,8%)	11 (19,3%)		
	3, n (%)	4 (7,3%)	5 (8,8%)		
	≥ 4, n (%)	3 (5,5%)	2 (3,5%)		
Диаметр стента,	< 3, n (%)	16 (29,1%)	18 (31,6%)	3,173	0,366

мм	3, n (%)	14 (25,5%)	21 (36,8%)		
	3,5, n (%)	18 (32,7%)	11 (19,3%)		
	4, n (%)	7 (12,7%)	7 (12,3%)		
Протяженность стентированного сегмента, мм	< 20, n (%)	10 (18,2%)	19 (33,3%)	3,596	0,166
	21-29, n (%)	19 (34,5%)	14 (24,6%)		
	> 30, n (%)	26 (47,3%)	24 (42,1%)		
TIMI после вмешательства	3, n (%)	54 (98,2%)	55 (96,5%)	0,307	0,580
	2, n (%)	1 (1,8%)	2 (3,5%)		
	1, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		

Пациентам когорты I проводили прогнозирование вероятности и времени развития гемодинамически значимого рестеноза с помощью разработанной программы для ЭВМ.

Высокий риск развития рестеноза был спрогнозирован у 12,7 % (7/55) пациентов когорты I, средний – у 14,5 % (8/55), низкий – у 72,7 % (40/55).

Пациентам с высоким и средним риском развития рестеноза выполняли максимально возможную коррекцию имеющихся факторов риска, включавшую в себя контроль гликемии при СД, контроль АД и терапию ХСН. При выявлении гемодинамически значимых аритмий особое внимание уделяли антиаритмической терапии.

Из всех обследованных пациентов когорты I было выявлено 10,9% (6/55) пациентов с аритмиями, сопровождающимися паузами между сокращениями желудочков. При этом количество пауз, превышающее 100 пауз/сутки, наблюдали у 7,3 % (4/55) пациентов. У 2 пациентов из них с помощью противоаритмической терапии удалось снизить их количество до 0-50 за сутки. Ни у одного из данных пациентов ОКС за период наблюдения не развился, а рестеноз удалось выявить своевременно. У пациентов с высоким риском развития рестеноза, у которых не удавалось модифицировать выявленные факторы риска, в том числе с рефрактерными к терапии аритмиями, развивался гемодинамически значимый рестеноз, однако благодаря разработанному алгоритму послеоперационного обследования, у 71,4% (5/7) пациентов гемодинамически значимый рестеноз был своевременно выявлен, что позволило предотвратить его манифестацию в форме ОКС. В когорте I было 2

пациента с крайне неблагоприятным сочетанием общих и местных факторов риска, у которых была предсказана высокая вероятность развития рестеноза в сроки до 2 месяцев после ЧКВ. Ввиду невозможности выполнения визуализирующего исследования с нагрузкой в столь ранние сроки после ЧКВ, выполнение стресс-ЭхоКГ было запланировано на сроки 3 месяца после вмешательства. Тем не менее, манифестация рестеноза в форме ОКС у данных пациентов произошла раньше – через 1,5 и 2 месяца.

Всего в когорте I в течение 1 года визуализирующее исследование с нагрузкой было выполнено у 22/55 (40,0%) пациентов, из которых 13/55 (23,6%) были с высоким и средним риском развития гемодинамически значимого рестеноза в течение 1 года после ЧКВ, а 9/55 находились в группе низкого риска развития рестеноза, но предъявляли жалобы, связанные с ишемией миокарда. У данных пациентов при проведении обследования была выявлена ишемия в бассейне других, не стентированных ранее артерий.

Положительный результат стресс-ЭхоКГ был получен у 17/22 пациентов, т.е. в 77,3% проведенного исследования. Повторная КАГ была выполнена у 17/55 пациентов (30,9%), из которых у 7/17 (41,1%) по причине положительного результата стресс-ЭхоКГ в бассейне стентированной артерии, у 2/17 (11,7%) - в связи с ОКС в бассейне стентированной артерии и у 8/17 (47,1%) – по поводу положительного стресс-ЭхоКГ в бассейнах других коронарных артерий. При выполнении КАГ исключительно по поводу поражения в бассейнах других коронарных артерий гемодинамически значимый рестеноз не был выявлен ни в одном случае. Лишь в 1 случае был выявлен гемодинамически незначимый внутрискелетный рестеноз.

В когорте II визуализирующее исследование с нагрузкой было выполнено у 14/57 (24,5%) пациентов, из которых у 2/14 (14,3%) стресс-ЭхоКГ было выполнено по поводу жалоб, связанных с ишемией миокарда в бассейне стентированной артерии, а у 12/14 (85,7%) – по поводу поражения других коронарных артерий. Повторная КАГ среди пациентов когорты II была

выполнена у 18/57 (31,6%) пациентов, из которых у 9/18 (50,0%) была выполнена по поводу ОКС в бассейне ранее стентированной артерии, у 2/18 (11,1%) - в связи с положительным результатом стресс-ЭхоКГ в бассейне стентированной артерии, а у 7/18 (38,9%) – по поводу поражения других артерий. При выполнении КАГ по поводу поражения бассейнов других коронарных артерий у всех пациентов был выявлен гемодинамически значимый внутрискелетный рестеноз, не выявленный ранее.

Общая частота развития верифицированного рестеноза в течение 1 года наблюдения в когорте I составила 18,2% (10/55), а в когорте II - 31,6% (18/57) ($\chi^2 = 2,679$; $p = 0,102$). При этом частота развития гемодинамически значимого рестеноза в когорте I составила 12,7% (7/55) против 28,1% (16/57) в когорте II ($\chi^2 = 4,038$; $p = 0,044$) (Рисунок 20). При этом все 7 пациентов с гемодинамически значимым рестенозом в когорте I были определены как пациенты высокого риска.

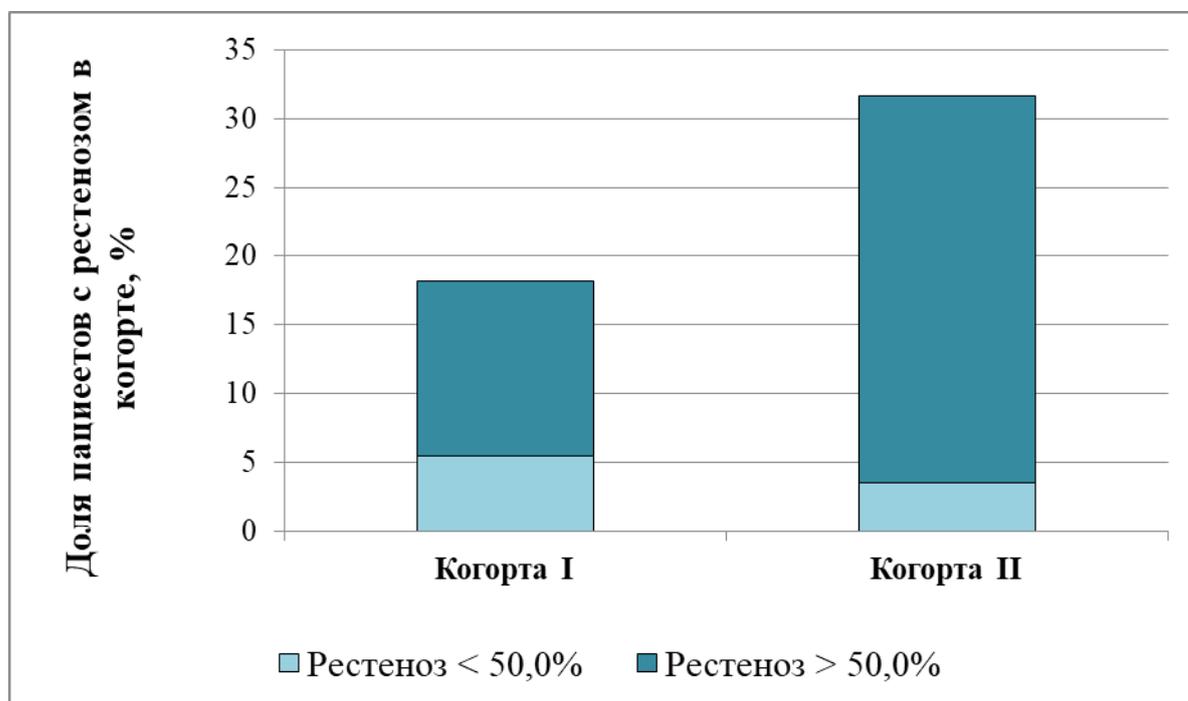


Рисунок 20 – Частота развития рестеноза в исследуемых когортах

При анализе клинических проявлений рестеноза было выявлено, что в когорте I преобладало активное выявление рестеноза при помощи

своевременного проведения визуализирующих исследований с нагрузкой (70,0 % пациентов с рестенозом). Лишь у 1 пациента из 10 с рестенозом (10,0%) был обнаружен бессимптомный гемодинамически незначимый рестеноз при проведении КАГ по поводу поражения другой коронарной артерии. В когорте 2 доля пациентов с бессимптомным течением рестеноза, выявляемым при обследовании по поводу поражения других коронарных артерий, была значительно выше - 38,8% (7/18), что объяснимо отсутствием активной тактики выявления рестеноза. В данной когорте преобладали пациенты, у которых развитие гемодинамически значимого рестеноза не сопровождалось клиническими проявлениями вплоть до манифестации в форме ОКС (Рисунок 21). Таких пациентов было 56,3% (9/16), в то время как в когорте I ОКС наблюдали у 2 из 7 с гемодинамически значимым рестенозом (28,6%). У 71,4% (5/7) пациентов когорты I гемодинамически значимый рестеноз был своевременно выявлен и скорректирован благодаря разработанному алгоритму, что позволило предотвратить его манифестацию в виде ОКС, в то время как своевременное выявление рестеноза с помощью целенаправленного проведения тестов с нагрузкой наблюдали лишь в 2/16 (12,5%) случаев в когорте II ($p = 0,005$). Таким образом, частота развития ОКС вследствие рестеноза в когорте I составила 3,6% среди всех пациентов когорты (2/55), а в когорте II – 15,8% (9/57) ($\chi^2 = 4,668$; $p = 0,031$). Реваскуляризация миокарда в бассейне стентированной артерии была выполнена у 7/10 (70%) пациентов когорты I, которым была выполнена повторная КАГ по показаниям, связанным с ишемией миокарда в ранее стентированной артерии.

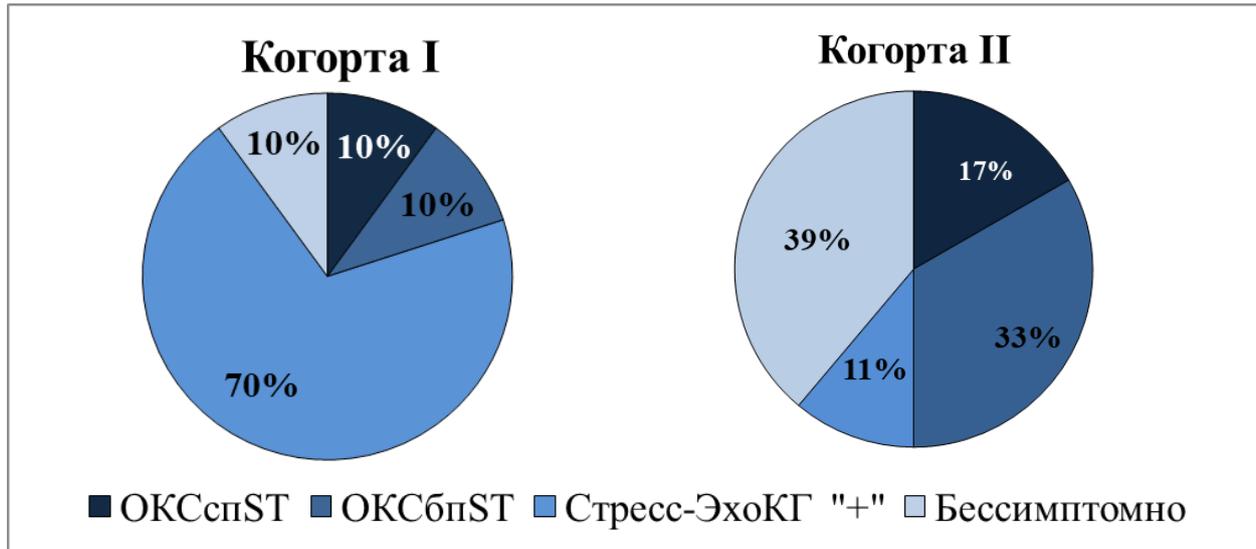


Рисунок 21 – Клинические проявления рестеноза в исследуемых когортах

Также была проанализирована чувствительность, специфичность и точность предложенного алгоритма. Истинно положительными (TP) считали случаи, для которых было получено своевременное выявление гемодинамически значимого рестеноза с помощью стресс-ЭхоКГ и последующей КАГ. Ложноположительными (FP) считали случаи, для которых была предсказана высокая или средняя вероятность развития рестеноза, однако в течение периода наблюдения (1 год) с помощью активной тактики выявления подтверждения развития гемодинамически значимого рестеноза не получено. Ложноотрицательными (FN) считали случаи развития ОКС в бассейне ранее стентированной артерии, у которых хотя и была предсказана высокая вероятность развития рестеноза, КАГ не была выполнена своевременно (из-за ограничений, связанных с минимально возможным временем проведения стресс-ЭхоКГ после ИМ). Истинно отрицательными (TN) считали случаи, для которых предсказан низкий риск развития рестеноза, и для которых данных за развитие рестеноза в течение 1 года наблюдения не получено (Таблица 17).

Таблица 17 – Распределение результатов применения алгоритма в когорте I

Прогноз и своевременное выявление рестеноза	Гемодинамически значимый рестеноз есть	Гемодинамически значимого рестеноза нет	n
Прогноз рестеноза «+», активная тактика выявления «+»	5 (TP)	8 (FP)	13
Активная тактика выявления «-»	2 (FN) (Прогноз «+»)	40 (TN) (Прогноз «-»)	42
n	7	48	55

Согласно данной интерпретации распределения чувствительность предложенного алгоритма в отношении своевременного выявления гемодинамически значимого рестеноза составила 71,4% ($TP / (TP + FN) \times 100\%$), специфичность – 83,3% ($TN / (TN + FP) \times 100\%$), точность – 81,8% ($(TP + TN) / (TP + FP + TN + FN) \times 100\%$).

Таким образом, выявлено, что предложенный алгоритм комплексного обследования пациентов после стентирования по поводу ОКС обладает удовлетворительным соотношением значений чувствительности, специфичности и точности.

3.6. Клинические примеры этапа II

Клинический пример 4

Пациентка Е, 69 лет.

Поступила с клиникой ОКСпСТ. Рандомизирована в когорту 1. Выполнена КАГ. Локализация поражения: острая окклюзия в медиальном сегменте ПНА. Стеноз до 30% в медиальном сегменте ПКА. ОА без гемодинамически значимых поражений.

Коронарным проводником выполнена реканализация острой окклюзии в медиальном сегменте ПНА. Баллонным катетером 2,5*20 мм проведена ангиопластика (предилатация) места окклюзии в медиальном сегменте ПНА.

В место остаточного стеноза в медиальном сегменте ПНА имплантирован ГМС 3,5*30 мм. На контрольной КАГ без признаков значимого остаточного стеноза, диссекции, дистальной эмболизации. Кровоток в бассейне левой коронарной артерии TIMI 3.

Сопутствующая патология: СД, контролируемая АГ 3 степени, ХСН II, II функциональный класс NYHA.

На 8 сутки после ЧКВ выполнено суточное мониторирование ЭКГ. Выявлена ранняя ЖЭС частотой 372 в сутки с количеством пауз (R-R более 1,5 с) 143 за сутки (Рисунок 22).

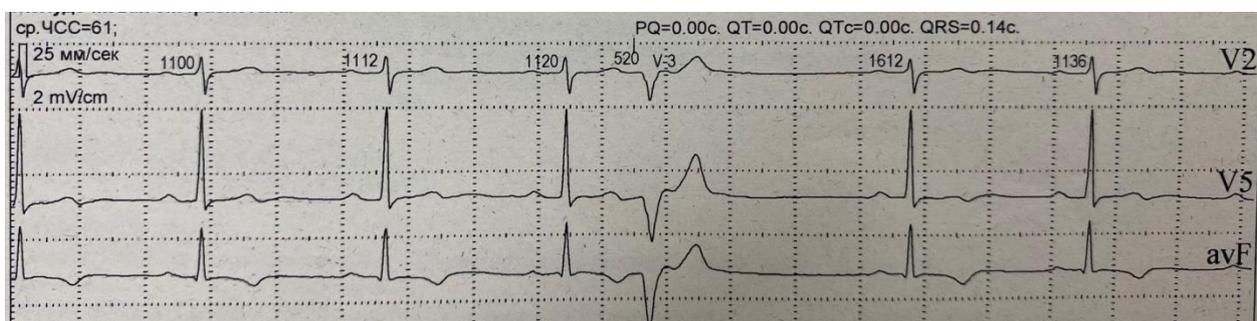


Рисунок 22 – Ранняя ЖЭС, сопровождающаяся длительной паузой между сокращениями желудочков

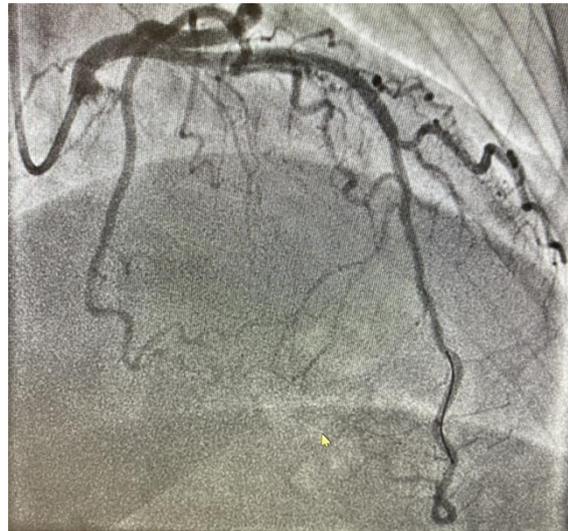
Риск развития рестеноза: высокий (98%). Предполагаемое время развития: 5 месяцев.

Пациентке назначена противоаритмическая терапия. Количество экстрасистол снизилось до 182 в сутки. Количество пауз снизилось до 87 в сутки. Произведен перерасчет риска и предполагаемого времени развития рестеноза: вероятность развития рестеноза 92% через 8 месяцев.

Через 7,5 месяцев пациентка не предъявляла жалобы, связанные с ишемией миокарда. Было выполнено стресс-ЭхоКГ, результат положительный. Выполнена КАГ. ПНА: в медиальном сегменте стент, проходим, рестеноз в стенте до 80%. Стеноз до 30% в медиальном сегменте ПКА. ОА без гемодинамически значимых поражений. Выполнена эндоваскулярная коррекция рестеноза ПНА с применением СЛП 3,5*28 мм (Рисунок 23).



Рестеноз до 80% в медиальном
сегменте ПНА



Состояние после рестентирования
ПНА

Рисунок 23 – Повторное ЧКВ по поводу рестеноза ПНА

Анализ данного клинического случая подтверждает важность коррекции факторов риска развития рестеноза и своевременного его выявления. Выявление ранней ЖЭС и ее медикаментозная коррекция позволили увеличить срок развития рестеноза. Активное выявление бессимптомного гемодинамически значимого рестеноза позволило своевременно произвести его коррекцию до манифестации в форме ОКС. Следует отметить, что в данном клиническом случае гемодинамически значимый рестеноз развился в сроки до 1 года после ЧКВ, в которые, согласно действующим клиническим рекомендациям, проведение визуализирующего исследования с нагрузкой не предусмотрено у бессимптомных пациентов, не относящихся к группе ЧКВ высокого риска.

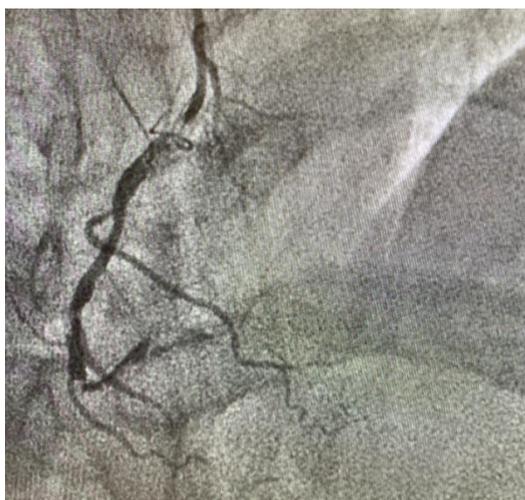
Продолжено наблюдение, антиаритмическая терапия с контролем гликемии и проведением стресс-ЭхоКГ 1 раз в 6 месяцев.

Клинический пример 5

Пациент К., 68 лет.

Поступил с клиникой ОКСбпСТ. Рандомизирован в когорту 2. Выполнена КАГ. Локализация поражения – ПКА: протяженный стеноз до 90% в проксимально-медиальном сегменте; острая окклюзия в дистальной трети медиального сегмента. Также выявлен стеноз ПНА 30-50% в медиальном сегменте, стеноз 50-75% в проксимальной трети 1ДВ. Стеноз ОА: 50-75% в проксимальной трети медиального сегмента, стеноз 62-86% в дистальной трети медиального сегмента.

Коронарными проводниками выполнена реканализация ПКА. Баллонными катетерами выполнена ангиопластика ПКА в медиальном и проксимальном сегментах. В место стеноза в медиальном и проксимальном сегментах ПКА последовательно имплантированы 4 ГМС диаметром 2,5 – 3,0 мм общей протяженностью 82 мм. Баллонным катетером выполнена постдилатация стента в медиальном сегменте. На контрольной коронарографии кровотока в ПКА ТІМІ 3. Данных за диссекцию, дистальную эмболизацию не получено (Рисунок 24).



Стеноз 90% в проксимально-медиальном сегменте ПКА, окклюзия в дистальной трети медиального сегмента ПКА



Состояние после стентирования ПКА

Рисунок 24 – Первичное ЧКВ по поводу ОКСбпСТ в бассейне ПКА

Сопутствующая патология: контролируемая АГ, на ЭКГ – синусовая аритмия. СД нет.

Через 2 месяца – повторный ОКСбпСТ. Выявлен рестеноз в ПКА: 50-75% в стенке в среднем сегменте и 90% в стенке в дистальном сегменте (Рисунок 25). Стенозы 90% в левожелудочковой и задней межжелудочковой ветвях ПКА. ОА: стеноз 50-75% в проксимальной трети медиального сегмента, стеноз 90% в дистальной трети медиального сегмента. ПНА: стеноз 52-77% в медиальном сегменте. Стеноз 90% в проксимальной трети 1ДВ.



Рисунок 25 – Внутривенный рестеноз в медиальном и дистальном сегментах ПКА

Выполнено суточное мониторирование ЭКГ. Выявлена ранняя ЖЭС (415 в сутки). Количество пауз: 227 в сутки. Назначена противоаритмическая терапия. Пациент направлен на реваскуляризацию миокарда методом АКШ.

Ретроспективно выполнен расчет вероятности и предполагаемого времени развития рестеноза: без учета ранней ЖЭС, выявленной лишь при суточном мониторировании ЭКГ, вероятность развития рестеноза 51% через 9 месяцев. Тем не менее, при учете полученных характеристик нарушения ритма и проводимости прогноз вероятности развития рестеноза 99% в сроки 2 месяца

после ЧКВ, что соответствует полученному в реальной клинической практике результату.

Таким образом, предложенный алгоритм комплексного обследования пациентов после стентирования по поводу ОКС обладает удовлетворительным соотношением значений чувствительности (71,4%), специфичности (83,3%) и точности (81,8%).

Применение разработанного алгоритма послеоперационного обследования пациентов, стентированных по поводу ОКС позволило снизить частоту развития гемодинамически значимого рестеноза до 12,7% в когорте I против 28,1% в когорте II за счет своевременного выявления значимых факторов риска и их модификации, включая гемодинамически значимые аритмии с длительными паузами между сокращениями желудочков. Применение разработанного алгоритма позволило в 4,4 раза снизить долю проявления рестеноза в форме ОКС за счет его своевременной активной диагностики и коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обоснование необходимости внедрения индивидуализированного алгоритма обследования пациентов после экстренного стентирования по поводу ОКС

Основным видом диагностики рестеноза коронарных артерий является КАГ. Согласно актуальным данным, плановую повторную КАГ после стентирования по поводу ОКС проводят в течение 1 года у очень ограниченного числа пациентов «высокого риска». Из современных рекомендаций следует, что выполнять визуализирующие исследования с нагрузкой через 6 месяцев после ЧКВ необходимо лишь весьма ограниченной группе пациентов после вмешательств высокого риска, а абсолютному большинству – через 1 год после операции [29, 30, 80, 96]. Таким образом, реальная ситуация такова, что контрольную КАГ выполняют только при рецидиве симптомов ишемии миокарда, т.е. у тех больных, у которых степень рестеноза принимает критические значения. В то же время, у большого количества людей рестеноз развивается бессимптомно вплоть до манифестации в форме рецидива ОКС. Именно поэтому определение степени риска развития рестеноза у каждого конкретного пациента после выполнения стентирования по поводу ОКС относится к социально значимой и актуальной задаче современной медицины.

Согласно результатам проведенного нами исследования выявлено, что частота формирования рестеноза после экстренного стентирования по поводу ОКС составила 27,9%, что соответствует данными литературы, согласно которым частота развития рестеноза после имплантации ГМС составляет 20-40%, а после имплантации СЛП – 3-20% [56, 105, 115]. В нашем исследовании также наблюдали большую частоту развития рестеноза при имплантации ГМС (44,6%), чем при имплантации СЛП (7,5%).

Согласно полученным в ходе настоящего исследования данным, среди

пациентов, подвергшихся экстренному стентированию по поводу ОКС, частота нуждаемости в повторной КАГ по существующим на данный момент показаниям составила 62,9%. При этом у 31,5% пациентов из них гемодинамически значимый рестеноз манифестировал как ОКС (включая НС), а у 19,4% зафиксировали положительный результат стресс-ЭхоКГ. Уже из числа больных с гемодинамически значимым рестенозом почти половина (49,1%) не имели клинических проявлений повторного поражения стентированной артерии. У данных пациентов гемодинамически значимый рестеноз был случайной находкой при выполнении КАГ по поводу поражения других артерий. Таким образом, было показано, что достаточно большая доля пациентов с формирующимся рестенозом не имеет клинических проявлений, а значит, по существующим стандартам у них не было показаний к КАГ. Таким образом, формируется порочный круг, результатом которого может стать манифестация рестеноза в виде ОКС, сопровождающегося летальностью в 5-15 % случаев. Таким образом, становится очевидным, что для улучшения ситуации необходимо разработать другие критерии показаний к повторной КАГ после экстренного стентирования.

При анализе времени развития рестеноза выявлено, что у 38% пациентов гемодинамически значимый рестеноз формировался в течение 7 месяцев после ЧКВ по поводу ОКС, а у 75% - в течение 12 месяцев после ЧКВ. Парадокс в том, что визуализирующие исследования с нагрузкой абсолютному большинству из этих пациентов показано было выполнять не ранее, чем через 1 год после вмешательства [29, 30]. Раннее формирование рестеноза у данных пациентов объясняется высокой долей коморбидности и различного сочетания общих и местных факторов риска развития рестеноза, которые не могут быть полностью учтены при существующем подходе. Именно поэтому в качестве гипотезы нашего исследования было сформулировано предположение, что для улучшения отдаленных результатов лечения пациентов после экстренного стентирования коронарных артерий по поводу ОКС необходим

индивидуализированный подход, учитывающий все возможные сочетания общих и местных факторов риска развития рестеноза у каждого конкретного пациента.

В начале исследования с помощью ретроспективного анализа были изучены медицинские карты стационарных пациентов, перенесших стентирование по поводу ОКС, имевших показания для повторной КАГ. На основании статистической обработки полученных данных были уточнены общие и местные факторы риска, связанные с развитием рестеноза, описанные ранее в литературе. Но кроме хорошо известных факторов риска, было отмечено, что среди больных с рестенозом гораздо чаще встречаются различные нарушения ритма и проводимости, чем у больных без рестеноза, что было подтверждено статистически (50,9% против 22,9% соответственно, $p < 0,001$). На основании полученных данных была разработана программа для ЭВМ, предназначенная для прогнозирования вероятности и предполагаемого времени формирования гемодинамически значимого рестеноза у пациентов, стентированных по поводу ОКС, с учетом индивидуального сочетания общих и местных факторов риска. В эту программу уже были включены аритмии как фактор риска развития рестеноза. Для улучшения результатов лечения был разработан алгоритм комплексного обследования пациентов после экстренного стентирования коронарных артерий по поводу ОКС и проведена его клиническая апробация.

Общие и местные факторы риска развития рестеноза в сопоставлении с ранее опубликованными данными

Согласно результатам ретроспективно проведенного исследования, у пациентов с гемодинамически значимым рестенозом чаще встречался СД (40,7% против 9,0% в группе контроля; ОШ = 7,0; [95% ДИ 4,0 – 12,3]), что соответствует многочисленным данным, опубликованным ранее, согласно которым наличие СД увеличивает риск развития внутривенного рестеноза в

1,32-3,63 раза [12, 28, 35, 47, 60, 62, 86, 90, 131, 132].

Нашла подтверждение и взаимосвязь АГ с формированием рестеноза (79,6% против 65,5% в группе контроля; ОШ = 2,1 [95% ДИ 1,2 – 3,5]), что согласуется с опубликованными литературными данными, согласно которым, наличие АГ увеличивает риск развития рестеноза в 1,21 – 3,76 раза [28, 47, 91, 131, 132]. В нашем исследовании было отдельно проанализировано влияние контролируемой и неконтролируемой форм заболевания на развитие рестеноза. По результатам исследования нами было показано, что неконтролируемая АГ в большей степени была связана с развитием рестеноза (14,8% против 3,2% в группе контроля; ОШ = 7,8 [95% ДИ 3,0 – 19,8]) в сравнении с контролируемой АГ (64,8% против 62,4% в группе контроля; ОШ = 1,8 [95% ДИ 1,0 – 3,0]).

Также у пациентов с рестенозом в нашем исследовании чаще диагностировали ХОБЛ тяжелого течения (4,6% против 1,1% в группе контроля; ОШ = 4,5 [95% ДИ 1,1 – 19,2]). В мировой литературе некоторые авторы также связывали наличие ХОБЛ с развитием внутривентрикулярного рестеноза [82]. Тем не менее, на данный момент влияние данного фактора на развитие рестеноза является малоизученным, хотя и опубликованы многочисленные исследования, доказывающие взаимосвязь данного заболевания с формированием первичного стеноза коронарных артерий. В нашем исследовании значимая взаимосвязь между ХОБЛ тяжелого течения и рестенозом была выявлена лишь при отдельном анализе влияния различных степеней тяжести данного заболевания на развитие рестеноза. Возможно, малое количество опубликованных данных касательно данного фактора риска связано с анализом ХОБЛ как фактора риска безотносительно степени тяжести заболевания. Согласно полученным нами результатам, также не было выявлено взаимосвязи наличия ХОБЛ как заболевания безотносительно степени тяжести с развитием рестеноза ($p = 0,241$).

По данным первого этапа исследования с рестенозом были ассоциированы и такие общие факторы риска как ХСН IIА ст. (ОШ = 3,5 [95% ДИ 2,0 – 6,4])

или ИБ ст. (ОШ = 3,5 [95% ДИ 1,1 – 11,1]), а также снижение ФВЛЖ менее 50% (ОШ = 2,6 [95% ДИ 1,6 – 4,3]). Выявленная в ходе данного исследования распространенность общих общепризнанных факторов риска среди пациентов с гемодинамически значимым рестенозом согласуется с ранее опубликованными данными.

Несмотря на частое упоминание такого фактора как ХБП в качестве фактора риска развития рестеноза [47, 51, 119], в нашем исследовании не было выявлено статистически значимой взаимосвязи рестеноза с данным фактором риска. Вероятно, данные результаты объясняются тем, что в нашем исследовании пациенты с тяжелой ХБП 3Б, 4 и 5 стадий были исключены.

Не было получено данных о статистически значимой взаимосвязи таких факторов риска, как курение, чрезмерное употребление алкоголя, наследственность, что может быть связано с трудностью достоверного сбора анамнеза по данным факторам риска. Не было обнаружено и статистически значимой связи между возрастом и полом пациентов и формированием рестеноза, как и во многих ранее опубликованных исследованиях [25, 42, 47, 130, 131].

Из местных факторов риска наиболее часто в группе пациентов с гемодинамически значимым рестенозом была имплантация ГМС (88,0% против 42,3%; ОШ = 10,0 [95% ДИ 5,3 – 18,6]). Данный фактор риска является одним из ведущих в формировании рестеноза согласно данным многочисленных исследований. Так, согласно мета-анализу 38 рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством пациентов более 18000 было выявлено значительное снижение количества повторных реваскуляризаций после имплантации СЛП в сравнении с ГМС – на 58 – 70 % [125].

Местным фактором риска, статистически значимо связанным с развитием рестеноза, согласно полученным нами результатам, была протяженность стентированного участка более 30 мм (45,4% против 26,2%; ОШ = 2,6 [95% ДИ

1,3 – 5,5]). Прямая связь между длиной стентированного участка и вероятностью развития рестеноза также подтверждена многочисленными исследованиями [62, 64, 130, 131].

Кроме того, абсолютное большинство исследователей проблемы рестеноза сходятся во мнении, что малый диаметр имплантируемых стентов (3 мм и менее) является фактором риска [28, 91, 131]. Данный тезис также нашел подтверждение в проведенном нами исследовании, в ходе которого была доказана статистически значимая взаимосвязь между малым диаметром имплантируемых стентов (3 и менее мм) и формированием рестеноза (ОШ = 5,2 [95% ДИ 2,3 – 12,1]).

Другим местным фактором риска развития рестеноза, выявленным в ходе ретроспективного этапа исследования, было бифуркационное поражение ИСА (ОШ = 2,1 [95% ДИ 1,3 – 3,3]), что соответствует ранее опубликованным данным, согласно которым поражение артерии в зоне ее бифуркации увеличивает риск развития рестеноза в 2,4 – 3,8 раза [62, 131].

Исследуемые группы также статистически значимо различались по распределению количества имплантированных стентов. Выявлено, что имплантация 3 стентов «положительно» связана с развитием рестеноза (ОШ = 4,3 [95% ДИ 2,1 – 8,6]). Такой фактор риска, как имплантация 4 и более стентов с еще большей силой был связан с наличием рестеноза (ОШ = 9,2 [95% ДИ 1,7 – 49,1]).

Нами также был проанализирован такой предполагаемый фактор риска развития рестеноза, как характеристика кровотока по шкале TIMI после первичного ЧКВ [59]. Выявлено, что значения TIMI < 3 статистически значимо сопряжены с развитием рестеноза (ОШ = 7,8 [95% ДИ 4,0 – 15,7]).

Роль нарушений сердечного ритма и проводимости в развитии рестеноза

Нами был выявлен фактор риска, ранее не описанный в литературе как

фактор риска развития рестеноза - гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма и проводимости. Так, среди пациентов с гемодинамически значимым рестенозом чаще встречали пациентов с ранней ЖЭС частотой более 300 в сутки (7,4% против 1,4%; ОШ = 5,6 [95% ДИ 1,7 – 19,0]), ФП (12,0% против 5,0%; ОШ = 2,6 [95% ДИ 1,2 – 5,7]) и блокадами проведения (13,0% против 2,9%; ОШ = 5,0 [95% ДИ 2,1 – 12,4]). При этом у пациентов с рестенозом более 50% значительно чаще встречались длительные паузы между сокращениями желудочков более 1,5 с (15,7% против 4,3%; ОШ = 4,2 [95% ДИ 1,9 – 9,0]).

Нарушения сердечного ритма и проводимости ранее не были рассмотрены как возможный фактор риска развития рестеноза, вероятно, из-за низкой выявляемости некоторых гемодинамически значимых аритмий при рутинной регистрации ЭКГ, в то время как выявление и детальная оценка характеристик аритмий, сопровождающихся паузами между сокращениями желудочков, требует суточной регистрации ЭКГ, не входящий в перечень обязательного обследования у пациентов с ОКС. Оказалось, что именно трудновыявляемые при проведении традиционной ЭКГ нарушения ритма, как ранняя ЖЭС, и такие характеристики аритмий, как количество пауз между сокращениями желудочков, оказывают значительное гемодинамическое влияние на стенку сосуда.

Возникает закономерный вопрос: «почему это так?». Если рассмотреть процесс формирования рестеноза с точки зрения «местной» гемодинамики, то ведущую роль в его развитии и прогрессировании имеют непосредственно зоны наибольшего механического повреждения артерий. Наиболее «слабыми» являются 3 места: 1) зона контакта нативной артерии с проксимальным краем стента; 2) участок артерии, где непосредственно установлен стент; 3) зона контакта дистального края стента с нативной артерией, а также малый диаметр целевого сосуда. На первом участке после имплантации стента возникает крайне неблагоприятная с точки зрения биомеханики и гемодинамики артерии

ситуация. Стенка артерии в этом месте продолжает функционировать как эласто-мышечная спираль, при сокращении которой возникает, с одной стороны, эффект «проталкивания крови» и, с другой стороны, присасывания ее. При контакте с неподвижным участком стенки артерии, который мы получаем в зоне установки стента, эта функция исчезает. В результате перистальтическая волна сокращения артерии не передается на участок, где установлен стент, и энергия сосудистого сокращения не поглощается за счет эласто-мышечных свойств артериальной сосудистой стенки. Именно в этом месте возможны разрывы интимы с последующим стартом патогенетических механизмов, обеспечивающих формирование рестеноза. Как только в этом месте появляется препятствие кровотоку за счет, в основном, неоинтимальных пластических процессов, характер кровотока внутри стента начинает еще больше меняться.

При уменьшении внутреннего просвета на любом участке установленного стента до гемодинамически значимого скорость кровотока резко возрастает, что вызывает дополнительные турбуленции в потоке крови, а увеличение линейной скорости кровотока становится существенным фактором механического повреждения интимы дистальнее установленного стента.

Вероятнее всего, особенно эта травматизация увеличивается до степени острой при появлении нарушений сердечного ритма. Это относится к пульсовой волне первого постэкстрасистолического сокращения, особенно если экстрасистола возникла в фазу изоволюмического снижения внутрижелудочкового давления или в фазу быстрого наполнения желудочков до пика трансмитрального кровотока [13-16].

Известно, что после ранних экстрасистол первое постэкстрасистолическое сокращение характеризуется увеличением ударного объема до 30-40%, повышением систолического АД до 40% с формированием вторичной гемодинамической АГ по сравнению с систолическим АД на фоне правильного ритма, увеличением параметров кинетики артерий, возрастанием скорости объемного кровотока и повышенной деформацией артериальной сосудистой

стенки [13, 14, 97].

Аналогичная ситуация может возникнуть в первом очередном сокращении после окончания пароксизмальной наджелудочковой и желудочковой тахикардии, после периода Самойлова-Венкебаха при неполной А-V блокаде второй степени тип Мобитц I, при блокаде Мобитц II и полной А-V блокаде на фоне выраженной брадикардии желудочков, а также при ФП и трепетании предсердий неправильной брадисистолической формы при паузах асистолии, приближающихся к 1,5 и более с, при феномене Фредерика и выскакивающих сокращениях на фоне высоких блокад, остановке синусового узла [13-14].

Такие же закономерности относятся и к особенностям кровотока в месте имплантации стента в коронарных артериях. Разница лишь в том, что гидравлический удар в 1-ом постэктстрасистолическом сокращении может возникать как в систолу, так и в диастолу, учитывая двойной характер заполнения коронарных артерий. Сама формирующаяся неоинтима в месте стентирования провоцирует свой рост как в направлении против потока крови, так и по ходу потока крови, а также внутри имплантированного стента. В этом смысле образующаяся неоинтима «строит сама себя» [13-16].

Нарушения сердечного ритма и блокады сердца, сопровождающиеся гидравлическим ударом, очевидно провоцируют развитие рестеноза в стенте.

Имплантация стента с целью реваскуляризации приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции [78, 81, 113] и может способствовать расширению зоны поражения не только в месте имплантации, но и дистальнее и проксимальнее установленного стента.

Таким образом, своевременная противоаритмическая терапия призвана уменьшить хроническую и острую травматизацию артериальной сосудистой стенки и уменьшить темпы развития рестеноза в стенте [13-16].

Полученные в ходе исследования данные указывают на наличие статистически значимой взаимосвязи таких аритмий, как ранняя ЖЭС и аритмий, сопровождающихся высокой частотой пауз между сокращениями

желудочков (блокады проведения, ФП и др.) с развитием рестеноза у пациентов, стентированных по поводу ОКС. Поэтому для своевременного выявления и модификации данного фактора риска пациентам с ОКС может быть рекомендовано в как можно более ранние сроки выполнение суточного мониторирования ЭКГ. У пациентов с неконтролируемыми аритмиями может быть рекомендовано более раннее проведение неинвазивных тестов для своевременного активного выявления формирующегося рестеноза, а также решение вопроса о хирургическом лечении аритмии.

Обоснованность внедрения предложенного индивидуализированного алгоритма послеоперационного обследования пациентов после экстренного стентирования по поводу ОКС

На основании проведенного статистического анализа были выявлены факторы, обладающие наибольшей прогностической значимостью в отношении формирования рестеноза при сочетанном анализе всех имеющихся вероятных факторов риска развития рестеноза. Такими факторами стали: вид имплантируемого стента, оценка кровотока по шкале ТІМІ, наличие СД, постоянной формы ФП, стадия ХСН, стентирование бифуркационного поражения ИСА, минимальный диаметр и количество имплантируемых стентов, наличие и количество ранних ЖЭС в сутки, а также количество пауз между сокращениями желудочков, превышающих 1,5 с.

Также в ходе исследования были выявлены факторы, обладающие наибольшей прогностической ценностью в отношении определения скорости развития рестеноза. Такими факторами оказались: СД, значение ФВЛЖ, вид, диаметр и количество имплантируемых стентов, протяженность стентированного участка артерии, послеоперационное значение ТІМІ, наличие таких аритмий, как ранняя ЖЭС либо постоянная форма ФП, а также регистрация пауз между сокращениями желудочков длительностью более 1,5 секунд.

По итогам выполненного исследования были разработаны модели, с удовлетворительной степенью точности прогнозирующие вероятность ($AUC = 0,919$, $p = 0,000$; [ДИ 95% 0,891 – 0,946]) и скорость ($R^2 = 0,793$) развития рестеноза у пациентов с различным сочетанием общих и местных факторов риска, которые стали основой для разработки программы для ЭВМ.

На основании полученных данных и их анализа был разработан индивидуализированный алгоритм послеоперационного обследования пациентов, стентированных по поводу ОКС, для своевременного выявления рестеноза, основанный на результатах прогнозирования риска и срока его развития программой для ЭВМ. Принципиальным отличием предложенного алгоритма от общепринятой тактики ведения пациентов после стентирования по поводу ОКС было максимально точное, активное выявление возможных общих и местных факторов риска развития рестеноза в ходе первичной госпитализации по поводу ОКС, включая суточное мониторирование ЭКГ с последующим прогнозированием вероятности и предполагаемого времени развития гемодинамически значимого рестеноза с помощью разработанной нами программы для ЭВМ. Далее пациентам со средним и высоким риском развития рестеноза выполняли визуализирующие исследования с нагрузкой не через 1 год после ЧКВ по поводу ОКС, а в промежуток времени, определенный программой, как наиболее вероятный временной период развития гемодинамически значимого рестеноза. При выявлении гемодинамически значимого рестеноза пациентам выполняли его хирургическую коррекцию. При пограничных значениях рестеноза и при отсутствии показаний к реваскуляризации пациентам среднего и высокого риска назначали повторное стресс-ЭхоКГ через 3 месяца. При степени рестеноза менее 40% решение принимали в пользу дальнейшего наблюдения при условии оптимальной медикаментозной терапии. При этом в подгруппе высокого риска стресс-ЭхоКГ повторяли через 3 месяца, а в подгруппе среднего риска – через 6. При отрицательном результате стресс-ЭхоКГ также продолжали наблюдательную

тактику с выполнением визуализирующего исследования с нагрузкой через 3 или 6 месяцев в зависимости от принадлежности пациента к подгруппе высокого или среднего риска.

При проведении клинической апробации предложенного алгоритма, его применение привело к снижению частоты развития гемодинамически значимого рестеноза более, чем в 2 раза (12,7% против 28,1%) за счет своевременного выявления и модификации наиболее значимых факторов риска. Также применение разработанного алгоритма позволило в 4,4 раза (3,6% против 15,8%) снизить долю повторного развития ОКС в бассейне ранее стентированной артерии за счет своевременной активной диагностики рестеноза и его коррекции. Согласно полученным нами данным, чувствительность предложенного алгоритма в отношении своевременного выявления гемодинамически значимого рестеноза составила 71,4%, специфичность – 83,3%, точность – 81,8%.

ВЫВОДЫ

1. Общими факторами риска, достоверно связанными с развитием рестеноза являются: АГ, в большей степени, неконтролируемая (ОШ = 7,8 [95% ДИ 3,0 – 19,8]), СД (ОШ = 7,0 [95% ДИ 4,0 – 12,39]), ХОБЛ тяжелого течения (ОШ = 4,5 [95% ДИ 1,1 – 19,2]), ХСН IIА ст. (ОШ = 3,5 [95% ДИ 2,0 – 6,4]) или IIБ ст. (ОШ = 3,5 [95% ДИ 1,1 – 11,1]), снижение ФВЛЖ менее 50% (ОШ = 2,6 [95% ДИ 1,6 – 4,3]). Местными факторами риска, достоверно связанными с развитием рестеноза являются: вид имплантируемого стента (ОШ = 10,0 [95% ДИ 5,3 – 18,7]), количество имплантируемых стентов, равное 3 (ОШ = 4,2 [95% ДИ 2,1 – 8,6]) или более (ОШ = 9,2 [95% ДИ 1,7 – 49,1]), оценка кровотока по TIMI менее 3 после первичного ЧКВ (ОШ = 8,0 [95% ДИ 4,0 – 15,7]), диаметр имплантируемых стентов 3,0 мм или менее (ОШ = 5,2 [95% ДИ 2,3 – 12,1]), протяженность стентированного сегмента более 30 мм (ОШ = 2,6 [95% ДИ 1,3 – 5,5]), бифуркационное поражение артерии (ОШ = 2,1 [95% ДИ 1,3 – 3,3]).

2. Наличие у пациентов гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости, характеризующихся длительными паузами между сокращениями желудочков (более 1,5 с), следует считать значимым фактором риска развития рестеноза после экстренного стентирования по поводу ОКС (ОШ = 3,5 [95% ДИ 2,2 – 5,6]). К таким аритмиям следует относить постоянную форму ФП (ОШ = 2,6 [95% ДИ 1,2 – 5,7]), раннюю ЖЭС частотой более 300 в сутки (ОШ = 5,6 [95% ДИ 1,7 – 19,0]), блокады проведения (ОШ = 5,0 [95% ДИ 2,1 – 12,4]). Также выявлена статистически значимая взаимосвязь пауз между сокращениями желудочков длительностью более 1,5 секунд частотой более 100 в сутки с развитием гемодинамически значимого рестеноза (ОШ = 6,5 [95% ДИ 2,0 – 21,7]).

3. Посредством разработанной программы для ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020617227 от 15.06.2020) возможно с высокой точностью прогнозировать вероятность и

время развития рестеноза у каждого пациента с учетом сочетания общих и местных факторов риска.

4. Разработанный индивидуализированный алгоритм комплексного обследования пациентов после стентирования коронарных артерий по поводу ОКС учитывает как общие, так и местные факторы риска и обладает удовлетворительным соотношением чувствительности (71,4%), специфичности (83,3%) и точности (81,8%) в отношении своевременного выявления гемодинамически значимого рестеноза. Его применение при послеоперационном обследовании пациентов, стентированных по поводу ОКС, позволило снизить частоту развития гемодинамически значимого рестеноза более, чем в 2 раза (12,7% против 28,1%), а частоту повторного развития ОКС снизить более, чем в 4 раза (3,6% против 15,8%) за счет своевременного выявления и модификации наиболее значимых факторов риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный алгоритм обследования больных после экстренного ЧКВ целесообразно включить в обязательную программу ведения пациентов.
2. У всех пациентов, которым выполняли экстренное стентирование коронарных артерий по поводу ОКС целесообразно проведение суточного мониторирования ЭКГ для выявления нарушений сердечного ритма и проводимости.
3. При выявлении нарушений сердечного ритма и проводимости, следует их рассматривать как дополнительный фактор, ускоряющий развитие рестеноза. В таких ситуациях необходимо подходить к коррекции гемодинамически значимых аритмий наиболее агрессивным способом для снижения вероятности развития рестеноза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Актуальной и перспективной является оценка более отдаленных и долгосрочных результатов применения предложенного алгоритма обследования пациентов после стентирования коронарных артерий по поводу ОКС, не представленных в рамках данной конкретной диссертации.

После проведения соответствующего сбора данных и анализа возможно разработка программы прогнозирования риска развития рестеноза и соответствующего алгоритма послеоперационного обследования у более широкой группы лиц, не включенных в данное исследование, в частности, у пациентов после планового стентирования коронарных артерий по поводу ИБС, после неоднократных ЧКВ в анамнезе.

Также возможна разработка аналогичных программ и алгоритмов для прогнозирования внутривенного рестеноза артерий других локализаций.

Кроме того, актуальным и перспективным направлением является прогнозирование и своевременное выявление рестеноза после открытых вмешательств на артериях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

БЛП – баллон с лекарственным покрытием

ГМК — гладкомышечная клетка

ГМС – голометаллический стент

ДДТ – двойная дезагрегантная терапия

ДИ – доверительный интервал

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КАГ – коронарная ангиография

НС – нестабильная стенокардия

ОА – огибающая артерия

ОКС – острый коронарный синдром

ОКСбпST - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
электрокардиограммы

ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
электрокардиограммы

ОШ – отношение шансов

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

РА – ротационная атерэктомия

СБТ – сосудистая брахитерапия

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СЛП – стент с лекарственным покрытием
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
Стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – факторы риска
ФРК – фракционный резерв кровотока
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭВМ – электронно-вычислительная машина
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЭЛКА – эксимерлазерная коронарная атерэктомия
ЭхоКГ — эхокардиография
CTGF — Connective tissue growth factor (фактор роста соединительной ткани)
EGF – Epidermal growth factor (эпидермальный фактор роста)
FGF – Fibroblast growth factor (фактор роста фибробластов)
FN – False-Negative (ложноотрицательный результат)
FP – False-Positive (ложноположительный результат)
GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events (Всемирный регистр острых коронарных событий)
IGF – Insulin-like growth factor (инсулиноподобный фактор роста)
MSE – Mean squared error (среднеквадратическая ошибка)
NO – Nitric oxide (оксид азота)
NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

PDGF – Platelet-derived growth factor (тромбоцитарный фактор роста)

TGF – Transforming growth factor (трансформирующий фактор роста)

TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction (Тромболизис при инфаркте миокарда)

TN – True-Negative (истинно-отрицательный результат)

TNF – Tumor necrosis factor (фактор некроза опухолей)

TP – True-Positive (истинно-положительный результат)

VEGF – Vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)121

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азаров, А.В. Сравнение исходов стентирования коронарных артерий при остром инфаркте миокарда, обусловленного массивным коронарным тромбозом / А.В. Азаров, М.Г. Глезер, А.С. Журавлев // Трансплантология. - 2023. - Т. 15. - № 4. - С. 464-476
2. Алекян, Б.Г. Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016-2020 г.г. /Б.Г. Алекян , С.А.Бойцов , Е.М. Маношкина [и др.] // Кардиология. - 2021. – Т. 61. - № 12. - С. 4-15.
3. Алекян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации - 2017 год / Б.Г. Алекян, А.М. Григорьян, А.В. Стаферов, Н.Г. Карапетян // Эндоваскулярная хирургия. – 2018. – Т. 5. - № 2. С. 93-240.
4. Алекян, Б.Г. Современное состояние рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его развития в Российской Федерации / Б.Г. Алекян, А.В. Абросимов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2013. - № 1. - С. 5-9.
5. Бабунашвили, А.М. Руководство по применению лучевого доступа в интервенционной ангиокардиологии (лучшая клиническая практика для трансрадиальных эндоваскулярных вмешательств) / А. М. Бабунашвили, Д. С. Карташов. - Москва: Изд-во АСВ, 2017. - 172 с.
6. Базылев, В.В. Результаты эндоваскулярной реваскуляризации в условиях экстракорпоральной поддержки / В.В. Базылев, М.Е. Евдокимов, М.А. Пантюхина // Диагностическая и интервенционная радиология. - 2021. - Т. 15. - № 1. - С. 34-43.
7. Барбараш, О.Л. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. / О.Л. Барбараш, Д.В. Дупляков, Д.А. Затейщиков [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2021. – Т. 26. - № 4 - С. 151-202.

8. Баркалов, М.Н. Отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств с применением стентов длиной 40–60 мм у больных ишемической болезнью сердца с протяженными поражениями коронарных артерий / М.Н. Баркалов, Р.В. Атанесян, Ю.Г. Матчин // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16. - № 2. С. 28-35
9. Баркалов, М.Н. Эндovasкулярное лечение больных с протяженными и диффузными поражениями коронарных артерий / М.Н. Баркалов, Р.В. Атанесян, Ф.Т. Агеев, Ю.Г. Матчин.
10. Бойцов, С.А. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца / С.А. Бойцов, С.И. Проваторов // Терапевтический архив. – 2023. – Т 95. - № 1. – С. 5–10.
11. Бочаров, А.В. Сравнительное ретроспективное исследование однолетних клинических результатов применения коронарных стентов «Калипсо» и «Стентоник» у пациентов с острым коронарным синдромом / А.В. Бочаров, Л.В. Попов, А.К. Митциев, М.Д. Лагкуев // Эндovasкулярная хирургия. – 2021. – Т. 8. - № 3. – С. 284–290.
12. Габбасов, З.А. Шкала оценки риска развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием. / З.А. Габбасов , И.С. Мельников , С.В. Бязрова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018(9). - С.23-27.
13. Германова, О.А. Биомеханика сердца и кинетика магистральных артерий при нарушениях ритма / О.А. Германова, Ю.В. Щукин, В.А. Германов [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов. – 2020.- С. 65.
14. Германова, О.А. Влияние гидравлического эффекта гемодинамики при экстрасистолии на морфологию магистральных артерий / О.А. Германова, В.А. Германов, М.Ю. Степанов [и др.] // Морфологические ведомости. – 2019. – Т. 27. - № 3. – С. 24-31.
15. Германова, О.А. Моделирование рестенозов магистральных артерий после внутрисосудистого стентирования / О.А. Германова, В.А. Германов,

- Ю.В. Щукин [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2021. – Т. 6. - № 1. – С. 45-49.
16. Германова, О.А. Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения: возможности применения в экспериментальной практике / О.А. Германова, В.А. Германов, А.В. Германов [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов. – 2021. - С. 750
17. Демин, В.В. Применение методов внутрисосудистой физиологии в клинической практике: двухлетние данные российского регистра, В.В. Демин, А.М. Бабунашвили, Т.В. Кислухин и др. // Российский кардиологический журнал. - 2024. – Т. 29. - № 2. С. 57-64.
18. Землянская, Н.С. Современное состояние проблемы рестеноза коронарных артерий после эндоваскулярного стентирования: обзор литературы. / Н.С. Землянская, Г.А. Дербисалина, М.А. Арипов [и др.] // Наука и здравоохранение. - 2020. - Т. 22. - № 4. - С. 32-48.
19. Интервенционная радиология: учеб. пособие / под ред. Л.С. Кокова. - М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. - 192 с.
20. Кардиология : национальное руководство / под ред. Е. В. Шляхто - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 800 с.
21. Карташов, Д.С. Промежуточный анализ проспективного многоцентрового контролируемого рандомизированного исследования эффективности и безопасности традиционного и дистального радиального доступа в интервенционной кардиологии / Д.С. Карташов, А.М. Бабунашвили, Д.В. Шумаков и др. // Клиническая практика. – 2022. – Т. 13. - № 2. С. 12–19.
22. Козлов, К.Л. Артериальный рестеноз. Молекулярно-биомедицинские аспекты / К.Л. Козлов, Е.М. Пальцева, В.О. Полякова [и др.]. - СПб: Эковектор, 2017. - 271 с.
23. Коков, Л.С. Опыт лечения больных острым коронарным синдромом в условиях COVID-19 / Л.С. Коков, С.С. Петриков, М.М. Дашевская и др. //

- Диагностическая и интервенционная радиология. – 2022. – Т. 16. - № 4. С. 26-38.
24. Миронков, А.Б. Оценка критериев для прогнозирования клинического эффекта реваскуляризации миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.Б. Миронков, В.В. Честухин, Ф.А. Бляхман // Диагностическая и интервенционная радиология. - 2017. - № 11. - С. 46-53.
 25. Молохоев, Е.Б. Рентгеноморфологические изменения коронарного русла у пациентов ИБС с рецидивом стенокардии в первый год после ангиопластики и стентирования многососудистых поражений. / Е.Б. Молохоев, Б.А. Руденко, А.С. Шаноян [и др.]// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - Т.18. - № 5. - С. 10-16.
 26. Огородова, Л.М. Полиморфизм гена eNOS как фактор риска рестенозирования в стенке. /Л.М. Огородова, К.Ю. Рукин, С.И. Винтизенко [и др.]// Вестник РАМН. - 2017. - Т. 72. - № 2. - С. 120-125.
 27. Острый коронарный синдром. Руководство / под ред. И.С. Явелова, С.М. Хохлунова, Д.В. Дуплякова. – М.: ГЕОТАР-Медиа. – 2023. – 480 с.
 28. Протопопов, А.В. Влияние пола пациентов на развитие рестенозов после стентирования коронарных артерий при ишемической болезни сердца / А.В. Протопопов, А.Н. Федорченко, Т.А. Кочкина [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2007. - № 3. - С. 26-32.
 29. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 / Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24. - № 8. – С. 151-226.
 30. Рекомендации по диспансерному наблюдению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / под ред. Е.И.Чазова. - М., 2014. - 28 с.
 31. Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное Руководство / под ред. Б.Г.Алекяна. - М.: Литтерра, 2017. - 2196 с.
 32. Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. 3-е

- изд. Том. 3. Рентгеноэндоваскулярная хирургия ишемической болезни сердца / под ред. Л. А. Бокерия, Б. Г. Алеяна, М. Анри. - М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2008. - 648 с.
33. Сосудистая хирургия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 464 с.
34. Терещенко, А.С. Применение двойной антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме и чрескожном коронарном вмешательстве / А.С. Терещенко, Е.В. Меркулов, А.Н. Самко, С.А. Абугов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15. - № 2. – С. 277-281.
35. Трусов, И.С. Факторы, влияющие на исходы стентирования коронарных артерий эверолимус-содержащими стентами при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST / И.С. Трусов , Е.М. Нифонтов, А.В. Бирюков [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2021. – Т. 20. - № 1. - С. 62-70.
36. Филатова, А.Ю. Анализ причин повторного стенозирования коронарных артерий после плановых стентирований у пациентов со стабильной стенокардией напряжения / А.Ю. Филатова , А.К. Осокина, А.В. Потехина [и др.] // Терапевтический архив. - 2021. - Т 93. - № 1. - С. 59–65.
37. Филатова, А.Ю. Сроки возникновения и возможные предикторы коронарного рестеноза / А.Ю. Филатова , И.В. Ромасов , А.В Потехина [и др.] // Кардиология. - 2020. – Т. 60. - № 2. - С.10-16.
38. Хайрутдинов Е.Р. Результаты эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у больных с многососудистым поражением коронарных артерий в зависимости от вида имплантируемых стентов / Е.Р. Хайрутдинов, З.Х. Шугушев, Д.А. Максимкин [и др.] // Вестник РУДН. – 2012. - №1. - с. 65-71.
39. Хохлов, К.А. Артериальный рестеноз: прошлое, настоящее, будущее //

- К.А. Хохлов, К.Л. Козлов , Е.О. Лебедеико [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. - 2023. - Т. 11. - № 1. - С. 34-41 .
40. Честухин В.В. Место эндоваскулярного метода в лечении поражения ствола левой коронарной артерии / В.В. Честухин, Б.Л. Миронков, А.Б. Миронков // Диагностическая и интервенционная радиология - 2007. - № 1. - С 60-65.
41. Шамес, Д.В. Предсказательная ценность препроцедурных лабораторных данных у пациентов с рестенозами коронарных артерий в различных типах стентов / Д.В. Шамес, А.С. Галявич, З.М. Галеева [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2019. - № 3. - С. 54-59.
42. Шамес, Д.В. Факторы риска рестенозов коронарных артерий при экстренном или плановом стентировании / Д.В. Шамес // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, Вып. 4. – С. 116–123.
43. Шувалова, Ю.А. Патофизиологические механизмы и генетические маркеры рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств / Ю.А. Шувалова , А.Н. Мешков , А.И. Каминный [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2007. - № 6 (5). - С. 107-114.
44. Шумаков, Д.В. Рестеноз стента: клиника, гемодинамические проявления, механизмы развития и возможности коррекции / Д.В. Шумаков, Г.Г. Шехян, Д.И. Зыбин [и др.] // Кардиологический вестник. - 2021. – Т. 16. - № 1. - С. 20-27.
45. Addai-Mensah, O.C. Effect of poor glycaemic control on plasma levels and activity of protein C, protein S, and antithrombin III in type 2 diabetes mellitus /O.C. Addai-Mensah, M.E. Annani-Akollor, F.O. Nsafoah, [et al.] // PLoS ONE . - 2019. - V. 14. - P. 1-15.
46. Agostoni, P. Clinical effectiveness of bare-metal stenting compared with balloon angioplasty in total coronary occlusions: insights from a systematic overview of randomized trials in light of the drug-eluting stent era / P.

- Agostoni , M. Valgimigli , G.G. Biondi-Zoccai [et al.] // Am. Heart J. - 2006. - V. 151 - P. 682-689.
47. Alexandrescu, D.M. Risk factors associated with intra stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Experimental and Therapeutic Medicine*/ D.V. Alexandrescu, O. Mitu, I.I. Costache [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. - 2021. - V. 22(4). - P. 1-7.
48. Alfonso, F. Current treatment of in-stent restenosis / F. Alfonso , R.A. Byrne, F. Rivero [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2014. - V. 63. - P. 2659-2673.
49. Araújo, P.V. Interleukins and inflammatory markers in in-stent restenosis after femoral percutaneous transluminal angioplasty / P.V. Araújo, M.S. Ribeiro, M.B. Dalio [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* - 2015. - V. 29. - P. 731–737.
50. Assali, A.R. Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and Is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial)/ A.R. Assali , A. Moustapha, S. Sdringola [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - V. 98 (6). -P. 729–733.
51. Attallah, N. Risk of bleeding and restenosis among chronic kidney disease patients undergoing percutaneous coronary intervention / N. Attallah , L. Yassine , K. Fisher // *Clin. Nephrol.* - 2005. - V. 64 (6). - P. 412-418.
52. Badimon, L. Atherosclerosis, platelets, thrombosis in acute ischaemic heart disease / L. Badimon, T. Padró , G. Vilahur // *Eur Heart J. Acute Care.* - 2012. - V. 1(1). - P. 60-74.
53. Baktashian, M. Association of high level of hs-CRP with in-stent restenosis: A case-control study / M. Baktashian, S. Saffar, N. Kosari [et al.] // *Cardiovasc. Revasc. Med.* - 2019. - V. 20. - P. 583–587.
54. del Blanco B.G., Rumoroso Cuevas J., R., Hernández Hernández F et al. Spanish cardiac catheterization and coronary intervention registry. 23rd official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2013). /B.G. del Blanco, F.H. Hernández, J.R. Cuevas [et al.] // // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* - 2014. -

- V. 67(12). - P. 1013-1023.
55. Brilakis, E, Manual of percutaneous coronary interventions : a step-by-step approach / E. Brilakis // Academic Press, 2021. - 606 p.
 56. Buccheri, D. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment / D. Buccheri, D. Piraino, G. Andolina [et al.] // J. Thorac. Dis. - 2016. - V. 8 (10). -P. 1150-1162.
 57. Byrne, R.A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014 / R.A. Byrne, M.Joner, A. Kastrati [et al.] // Eur. Heart J. - 2015. - V. 36 (47). - P. 3320–3331.
 58. Cardillo, C. Increased activity of endogenous endothelin in patients with type II diabetes mellitus / C. Cardillo, U. Campia, M.B. Bryant [et al.] // Circulation. - 2002. - V. 106. - P. 1783–1787.
 59. Carlino, M. Predictors of restenosis following contemporary subintimal tracking and reentry technique: The importance of final TIMI flow grade / M. Carlino, F. Figini, N.Ruparelia [et al.] // Catheter Cardiovasc Interv. - 2016. - V. 87 (5). - P. 884-892.
 60. Cassese, S. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography / S. Cassese , R. Byrne , T. Tada [et al.] // Heart. - 2014. - V.100. - P. 153–162.
 61. Chhabra, L. Coronary Stents / L. Chhabra, M.A. Zain, W.J. Siddiqui [et al.] // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. - 2022. PMID: 29939581, Bookshelf ID: NBK507804
 62. Cheng, G. Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up / G. Cheng, F. J. Chang , Y. Wang [et al.] // Med Sci Monit. - 2019. - V. 25. - P. 240-247.
 63. Cho, J.Y. Identification of Risk Factors Influencing In-Stent Restenosis with Acute Coronary Syndrome Presentation / J.Y. Cho // Chonnam Med. J. - 2017. - V. 53 (3). - P. 203-210.

64. Choi, I.J. Impact of the stent length on long-term clinical outcomes following newer-generation drug-eluting stent implantation / I.J. Choi, Y.S. Koh , S. Lim [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 2014. - V. 113. - P. 457-464.
65. Collet, J.-Ph. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J.-Ph. Collet, H. Thiele, E. Barbato, // *Eur. Heart J.* - 2021. - V. 42(14). - P. 1289-1367.
66. Condello, F. Stent Thrombosis and Restenosis with Contemporary Drug-Eluting Stents: Predictors and Current Evidence / F. Condello, C. Spaccarotella, S. Sorrentino [et al.] // *J. Clin Med.* - 2023. - V. 12(3). - P. 1238.
67. Cornelissen, A. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement? / A. Cornelissen , F.J. Vogt // *J. Cell. Mol. Med.* - 2019. - V. 23 (1). - P. 39-46.
68. Eeckhout, E. Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine: the PCR - EAPCI Textbook / E. Eeckhout , P.W. Serruys, W. Wijns [et al.] // Europa Ed. PCR Publ., 2012. - 2300 p.
69. Eisen, A. Updates on Acute Coronary Syndrome: A Review / A. Eisen, R.P. Giugliano, E. Braunwald // *JAMA Cardiol.* - 2016. - V. 1(6). - P. 718-730.
70. Elmore, J. B. Restenosis of the Coronary Arteries: Past, Present, Future Directions. / J. B. Elmore , E. Mehanna , S.A. Parikh [et al.] // *Interv. Cardiol. Clin.* - 2016. - V. 5 (3). - P. 281-293.
71. Farooq, V. Restenosis: delineating the numerous causes of drug-eluting stent restenosis / V. Farooq , B.D. Gogas , P.W. Serruys [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* - 2011. - V. 4(2). - P. 195-205.
72. de Feyter, P.J. Abrupt coronary artery occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty /P.J. de Feyter, P.P.T. de Jaegere, E.S. Murphy [et al.] // *Am. Heart J.* - 1992. - V. 123. - P. 1633–1642.
73. Gallo M. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft for left main coronary artery disease: A meta-analysis / M. Gallo, D.

- Blitzer, P.L. Laforgia // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2022. - V.163 (1), P. 94-105.
74. Garg, R.K. Spontaneous coronary artery perforation secondary to a sirolimus-eluting stent infection / R.K. Garg , J.E. Sear , E.S. Hockstad // *J. Invasive Cardiol.* - 2007. - V. 19 (10). - P. 303-306.
75. Giacco, F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // *Circ. Res.* - 2010 - V. 107. - P. 1058–1070.
76. Giannini, F. A Practical Approach to the Management of Complications During Percutaneous Coronary Intervention / F. Giannini , L. Candilio , S. Mitomo [et al.] // *JACC. Cardiovasc. Interv.* - V. 11 (18). - P. 1797–1810.
77. Gori, T. Endothelial Function: A Short Guide for the Interventional Cardiologist / T. Gori // *J. Mol. Sci.* - 2018. - V. 19(12). - P. 3838.
78. Habib, A. Endothelialization of drug eluting stents and its impact on dual anti-platelet therapy duration / A. Habib , A.V. Finn // *Pharmacol. Res.* - 2015. -V. 93. - P. 22-27.
79. Hassan, A. Culprit lesion-only versus complete revascularization in patients with STEMI: Lessons learned from PRAMI, CvLPRIT, and DANAMI-3 PRIMULTI / A. Hassan, A. ElGuindy, D. Antoniucci // *Glob Cardiol Sci Pract.* -2015. Published online 22 December 2015. URL: <https://www.qscience.com/content/journals/10.5339/gcsp.2015.60>
80. Hillis, L.D. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / L.D. Hillis, P.K. Smith, J.L. Anderson [et al.] // *Circulation.* - 2011. - 177 P.
81. Hamasaki, S. Effect of coronary endothelial function on outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention / S. Hamasaki, C. Tei // *J. Cardiol.* - 2011. - V.57 (3). - P. 231-238.
82. Hou, L. Predictive Value of COPD History on In-Stent Restenosis in Coronary Arteries Following Percutaneous Coronary Intervention / L. Hou, K.

- Su, J. Zhao ,[et al.] // *Int. J. Gen. Med.* - 2023/ - V. 16. - P. 3977-3984.
83. Huber, M.S. Use of a morphologic classification to predict clinical outcome after dissection from coronary angioplasty / M.S. Huber, J.F. Mooney, J. Madison [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 1991. -V. 68. - P. 467–471.
84. Ibanez, B. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)2017 / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2018. - V. 39(2). - P. 119-177.
85. Ioannidis J.P. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients / J.P. Ioannidis , D.G. Katritsis // *Am. Heart J.* - 2007. - V. 154 (6). - P. 1065–1071.
86. Jakubiak, G.K. Pathogenesis and Clinical Significance of In-Stent Restenosis in Patients with Diabetes / G.K. Jakubiak , N. Pawlas, G.C. Ciešlar [et al.] // *Int. J. Environ Res. Public Health* - 2021. - V. 18 (22). - P. 11970.
87. Jolly, S.S. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial / S.S. Jolly, S. Yusuf, J. Cairns // *Lancet.* - 2011. - V. 377(9775). - P. 1409–1420.
88. Jonas, M. Cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention with drug-eluting balloons in chronic kidney disease: a retrospective analysis / M. Jonas, M. Kagan, G. Sella [et al.] // *BMC Nephrol.* - 2020. - V. 21 (1). - P. 445.
89. Jukema, J. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors / J. Jukema, J. Verschuren, T. Ahmed [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* - 2012. - V. 9. - P. 53–62.
90. Kastrati, A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction / A. Kastrati, A.

- Dibra, C. Spaulding [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2007. - V. 28 (22). - P. 2706–2713.
91. Kastrati, A. Restenosis after coronary placement of various stent types / A. Kastrati, J. Mehilli, J. Dirschinger [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 2001. - V.87. - P. 34–39.
 92. Kibos, A. Pathophysiology of coronary artery in-stent restenosis / A. Kibos, A. Campeanu, I. Tintoiu // *Acute Card. Care.* - 2007. - V. 9. - P. 111-119.
 93. Kinnaird, T. Incidence, determinants and outcomes of coronary perforation during percutaneous coronary intervention in the United Kingdom between 2006 and 2013. An analysis of 527121 cases from the British Cardiovascular Intervention Society Database / T. Kinnaird, C.S. Kwok, E. Kontopantelis [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* - 2016. - V.9 (8). - e003449.
 94. Klein, L. Coronary complications of percutaneous coronary interventions: a practical approach to the management of abrupt closure / L. Klein // *Catheter Cardiovasc. Interv.* - 2005. - V. 64. - P. 395–401.
 95. Lee, H.W. Enhanced cardiac expression of two isoforms of matrix metalloproteinase-2 in experimental diabetes mellitus / H.W. Lee, S.J. Lee, M.Y. Lee [et al.] // *PLoS ONE.* - 2019. - V. 14. - e0221798.
 96. Levine, G.N. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction / G.N. Levine, E.R. Bates, J.C. Blankenship // *Circulation.* - 2015. - 27 p.
 97. Lighthill, M.J. *Waves in fluids* / M.J. Lighthill // Cambridge, UK: Cambridge University Press., 2001. - 504 p.
 98. McManus, D.D. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI / D.D. McManus, J. Gore, J. Yarzebski [et al.] // *Am. J. Med.* - 2011. - V. 124(1). - P. 40-47.

99. Mehilli, J. Gender and restenosis after coronary artery stenting / J. Mehilli, A. Kastrati, H. Bollwein[et al.] // *Europ. Heart J.* - 2003. - V. 24 (16). - P. 1523–1530.
100. Mehran, R. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome / R. Mehran, G. Dangas, A. Abizaid [et al.] // *Circulation.* - 1999. - V. 100. - P. 1872–1878.
101. Mehta, S.R. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes / S.R. Mehta, C.B. Granger, W. Boden [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2009. - V. 360. - P. 2165 –2175.
102. Mincu, R.I. Preprocedural C-reactive protein predicts outcomes after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction a systematic meta-analysis / R.I. Mincu, R.A. János, D. Vinereanu [et al.] // *Sci. Rep.* - 2017. - V. 7. - P. 41530.
103. Mohan, S. A Comparative study of restenosis rates in bare metal and drug-eluting stents / S. Mohan, A. Dhall // *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc.* - 2010. - V. 19 (2). - P. 66–68.
104. Morice, M.C. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial / M.C. Morice, P. Serruys, P. Barragan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - V. 50 (14). - P. 1299-1304.
105. Moussa, I.D. et al. Trends and Outcomes of Restenosis after Coronary Stent Implantation in the United States / I.D. Moussa, D. Mohanane, J. Saucedo [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2020. - V. 76 (13). - P. 1521-1531.
106. Nakazawa G. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents / G. Nakazawa, F. Otsuka, M. Nakano [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2011. - V. 57 (11). - P. 1314-1322.
107. Neumann, F.-J. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization / F.-J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // *Russian Journal of Cardiology.* - 2019. - V. 55 (8). - P. 151-226.

108. Nichols M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough, M. Rayner // *European Heart Journal*. – 2014. – V. 35 (42). – P. 2950-2959.
109. Nordmann, A.J. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials / A.J. Nordmann, P. Hengstler, T. Harr [et al.] // *Am. J. Med.* - 2004/ - V. 116 (4). - P. 253–262.
110. Nowbar, A. N. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circulation* / A.N. Nowbar, M. Gitto, J.P. Howard [et al.] // *Cardiovascular quality and outcomes*. – 2019. – V. 12 (6). e005375 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375> (Дата обращения: 16.03.2024).
111. Otsuka, F. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans / F. Otsuka, M. Vorpahl, M.Nakano [et al.] // *Circulation*. - 2014. - V. 129. - P. 211-223.
112. Paramasivam, G. In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: Clinical presentation, angiographic features, and outcomes / G. Paramasivam, T. Devasia, A. Jayaram [et al.] // *Anatol. J. Cardiol.* - 2019. - V. 23 (1). - P. 28-34.
113. Pendyala, L.K. The first-generation drug-eluting stents and coronary endothelial dysfunction / L.K. Pendyala, X. Yin, J. Li [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* - 2009. - V. 2. - P. 1169-1177.
114. Percutaneous cardiac interventions textbook. Tips and tricks of new techniques beyond stenting / Edited by M. Sabaté and S. Brugaletta. 2-nd ed. 2019.
115. Pleva, L. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review / L. Pleva, P. Kukla O. Hlinomaz // *J. Geriatr Cardiol.* - 2018. - V. 15 (2). - P. 173-184.
116. Romagnoli, E.C. Radial versus femoral randomized investigation in ST-

- segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study / E.C. Romagnoli, G. Biondi-Zoccai, A.C. Sciahbasi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2012. - V. 60(24). - P. 2481–2489.
117. Roth, G.A. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015 / G.A. Roth, C. Johnson, A. Abajobir [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – V. 70 (1). – P. 1-25.
118. Sanchis-Gomar, F. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, R. Leischik, A. Lucia. // *Annals of translational medicine.* – 2016. – V. 4 (13). – P. 256.
119. Scholz, S.S. One-year clinical outcomes in patients with renal insufficiency after contemporary PCI: data from a multicenter registry / S.S. Scholz, L. Lauder, S. Ewen [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* -2020. - V. 109. P. 845–856.
120. Schomig, A. Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial / A. Schomig, C. Mehilli, D. Antoniucci [et al.] // *JAMA.* - 2005. - V. 293(23). - P. 2865–2872.
121. Shimony A. Coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis / A. Shimony, L. Joseph, S. Mottillo [et al.] // *Can. J. Cardiol.* - 2011. - V. 27/ - P. 843–850.
122. Shlofmitz, E. Restenosis of Drug-Eluting Stents: A New Classification System Based on Disease Mechanism to Guide Treatment and State-of-the-Art Review / E. Shlofmitz, M. Iantorno, R. Waksman [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* - 2019. - V. 12(8). - e007023.
123. Soma, P. Tissue factor levels in type 2 diabetes mellitus / P. Soma, A.C. Swanepoel, J. Bester [et al.]// *Inflamm. Res.* - 2017. - V. 66. - P. 365–368.
124. Spadaccio, C. Preventing treatment failures in coronary artery disease: what can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and

- internal thoracic arteries / C. Spadaccio, C. Antoniadis, A. Nenna [et al.] // *Cardiovasc. Res.* - 2020. - V. 116 (3). - P. 505-519.
125. Stettler, C. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis / C. Stettler, S. Wandel, S. Allemann [et al.] // *Lancet.* - 2007. - V. 370. - P. 937-948.
126. Stone, G.W. Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction / G.W. Stone, C.L. Grines, D.A. Cox [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - V. 346 (13). - P. 957–966.
127. Tada, T. Comparison of three-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation among insulin-treated diabetic, non-insulin-treated diabetic, and non-diabetic patients from j-Cypher registry / T. Tada, T. Kimura, T. Morimoto [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 2011/ - V. 107(8). - P. 1155-1162.
128. Thiruvoipati, T. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes / T. Thiruvoipati, C.E. Kielhorn, E.J. Armstrong [et al.] // *World J. Diabetes.* - 2015. - V. 6. -P. 961–969.
129. Valgimigli, M. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial / M. Valgimigli, A. Gagnor, P. Calabro [et al.] // *Lancet.* - 2015. - V. 385 (9986). - P. 2465–2476.
130. Wang, P. The characteristics and risk factors of in-stent restenosis in patients with percutaneous coronary intervention: what can we do / P. Wang, H. Qiao, R. Wang [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* - 2020. - V. 20 (1). - P. 510.
131. Wihanda, D. Factors Associated with In-stent Restenosis in Patients Following Percutaneous Coronary Intervention / D. Wihanda, I. Alwi, M. Yamin [et al.] // *Acta Med. Indones.* - 2015. - V. 47 (3). - P. 209-215.
132. Zhao, J. Occurrence and predictive factors of restenosis in coronary heart

- disease patients underwent sirolimus-eluting stent implantation / J. Zhao, X. Wang, H. Wang [et al.] // *Ir. J. Med. Sci.* - 2020. -V. 189 (3). - P. 907-915.
133. Zhu, X. The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis / X. Zhu, Y. Chen, L. Xiang [et al.] // *Medicine.* - 2018. - V. 97. - e10679.