

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1492>

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И СТЕНТИРОВАНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Е.А. Медведева, Л.Г. Гелис, О.Л. Полонецкий, М.Г. Колядко

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

УДК [616.12-009.72+616.132.2-089.81]-036]

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, стентирование коронарных артерий, тромбоз стента, рестеноз, неоатеросклероз.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Е.А. Медведева, Л.Г. Гелис, О.Л. Полонецкий, М.Г. Колядко. Ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1492–1500.

Цель: изучить ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий по результатам семилетнего наблюдения.

Материалы и методы. За период 2014–2015 г. в исследование включено 165 пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий. Средний возраст пациентов составил $59,04 \pm 10,34$ лет, мужчин – 129 человек (78,2%), риск по шкале GRACE – $96,90 \pm 17,46$ баллов. Среднее количество пораженных коронарных артерий составило $2,23 \pm 1,07$ на человека, среднее количество имплантированных стентов $2,10 \pm 1,45$ на человека, средняя длина стентированного участка $43,12 \pm 25,60$ мм. Использовались стенты с лекарственным покрытием. Всем пациентам выполнялось определение уровня тропонина I, миелопероксидазы, С-реактивного белка; проводилась оценка тромбоцитарного, плазменного и сосудистого гемостаза. Пациентам выполнялась эхокардиография, коронароангиография. Срок наблюдения составил $7,0 \pm 1,6$ года.

Результаты. При эндоваскулярной стратегии лечения и двойной антитромботической терапией клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 75 мг за 7 лет наблюдения повторная нестабильная стенокардия

развилась у 91 (55,2%), инфаркт миокарда зарегистрирован у 21 (12,7%) человека. Сердечно-сосудистая смертность составила 7,3%. Наибольшее количество событий произошло в первый год наблюдения – 24,8% пациентов. Независимыми предикторами риска развития тромбоза стента явились: AUC АДР теста $\geq 77,5$ U, тропонин I $\geq 0,90$ нг/мл, общая длина стентированного участка ≥ 60 мм. Независимыми предикторами развития рестеноза/неоатеросклероза явились: количество имплантированных стентов более 4/пациента (ОР 1,440; 95% ДИ 1,233–1,681), общая длина стентированного участка ≥ 60 мм (ОР 1,532; 95% ДИ 1,245–1,884), гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л (ОР 1,479; 95% ДИ 1,168–1,876), миелопероксидаза ≥ 300 пмоль/л (ОР 1,351; 95% ДИ 1,102–1,656), а факторами риска ишемической болезни сердца в анамнезе более 5 лет (ОР 13,011; 95% ДИ 4,226–40,050), сахарный диабет (ОР 1,367; 95% ДИ 1,136–1,647).

Заключение: Изучено количество ранних и отдаленных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий. Выявлены предикторы тромбоза стента, рестеноза/неоатеросклероза и формирования новых атеросклеротических бляшек вне зоны стентирования.

EARLY AND LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND CORONARY ARTERY STENTING

Alena Miadzvedzeva, Ludmila Gelis, Oleg Polonetsky, Maryna Kaliadka

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Key words: unstable angina, coronary artery stenting, stent thrombosis, restenosis.

FOR REFERENCES. Alena Miadzvedzeva, Ludmila Gelis, Oleg Polonetsky, Maryna Kaliadka. Early and long-term clinical outcomes in patients with unstable angina and coronary artery stenting. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1492–1500.

Aim. To study early and long-term clinical outcomes in patients with unstable angina (UA) and coronary artery stenting based on the results of a seven-year follow-up.

Materials and Methods. The study included 165 patients with UA and coronary artery stenting. The average age of patients was 59.04 ± 10.34 years; the number of male patients was 129 (78.2%). The risk by the GRACE scale was 96.9 ± 17.46 points. The average number of affected coronary arteries was 2.23 ± 1.07 per person, the average number of implanted stents was 2.10 ± 1.45 per person, the average length of the stented area was 43.12 ± 25.6 mm. Everolimus- or sirolimus-eluting stents were used. All patients were assessed for troponin I, myeloperoxidase, and C-reactive protein; platelet, plasma, and vascular hemostasis were evaluated. The patients underwent echocardiography, coronary angiography. The follow-up period was 7 ± 1.6 years.

Results. During a 7-year follow-up period, with endovascular treatment strategy and double antithrombotic therapy with clopidogrel

75 mg and acetylsalicylic acid 75 mg repeated UA developed in 91 (55.2%) pts and myocardial infarction was registered in 21 (12.7%) pts. Cardiovascular mortality was 7.3%. Independent stent thrombosis risk predictors included AUC ADR test ≥ 77.5 U, troponin I ≥ 0.90 ng/ml, total length of the stented area ≥ 60 mm. Independent predictors of the development of restenosis/neoatherosclerosis included: more than 4 implanted stents per patient (RR 1.440; 95% CI 1.233-1.681), the total length of the stented area ≥ 60 mm (RR 1.532; 95% CI 1.245-1.884), homocysteine ≥ 14 $\mu\text{mol/l}$ (RR 1.479; 95% CI 1.168-1.876), myeloperoxidase ≥ 300 pmol/l (RR 1.351; 95% CI 1.102-1.656), with risk factors including a history of coronary heart disease for more than 5 years (RR 13.011; 95% CI 4.226-40.050), diabetes mellitus (RR 1.367; 95% CI 1.136-1.647).

Conclusion. The number of early and long-term coronary events in patients with unstable angina and coronary artery stenting was estimated. Predictors of stent thrombosis, restenosis and the formation of new atherosclerotic plaques outside the stenting zone were identified.

Введение

В настоящее время доля пациентов с нестабильной стенокардией среди других форм острого коронарного синдрома в Республике Беларусь составляет 41,4%, из них стентирование коронарных артерий выполняется в среднем по стране 8,1% лицам, причем в Минске 27,4% пациентам (данные 2021 г.). С каждым годом отмечается постепенное увеличение количества пациентов с нестабильной стенокардией, которым выполняется стентирование коронарных артерий (от 4,7% в 2018 г. до 8,1% в 2021 г.). Большинству пациентов имплантируются стенты с лекарственным покрытием, выделяющим антипролиферативные средства (сиролимус, эверолимус и др.). Несмотря на усовершенствование подходов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и снижение количества госпитальных осложнений, по данным ряда регистров отдаленный прогноз у данной категории пациентов остается неблагоприятным [1, 2]. Широкое внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием позволяет снизить частоту развития рестенозов с 30–40% до 10% [3, 4]. Однако в ряде исследований показано, что в стентах с антипролиферативным покрытием выше риск развития тромбоза спустя год и более после вмешательства, чем при использовании голометаллических стентов. Данный факт связывают с тем, что эндотелизация обычных стентов завершается, как правило, к концу полугодия, тогда как в стентах с лекарственным покрытием этот процесс продолжается более года [4, 5, 6, 7].

Таким образом, становится актуальной проблема выявления факторов риска развития рестеноза и тромбоза стента, что позволит оценить вклад того или иного фактора в развитие данных осложнений, и определить потенциальные терапевтические мишени для разработки методов профилактики указанных осложнений.

Не менее актуальной является проблема прогрессирования атеросклероза в исходно не пораженных коронарных артериях. Известно, что первый год после стентирования основным показанием к повторной реваскуляризации миокарда является рестеноз, а в более поздние сроки – прогрессирование атеросклеротического поражения нативных коронарных артерий или формирование не-оатеросклероза в зоне стентирования.

Помимо оценки клинических исходов у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий крайне важным является оценка ангиографических данных по состоянию стентированного участка и коронарного русла вне зоны вмешательства. Полученные данные позволяют проводить адекватную профилактику изучаемых осложнений.

Цель: изучить ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий по результатам семилетнего наблюдения.

Материалы и методы

За период 2014–2015 гг. в исследование включено 165 пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий. Критерии включения в исследование: впервые возникшая стенокардия с ФК 3, прогрессирующая или постинфарктная стенокардия, длительностью не более 4 недель от начала обострения и подписанное информированное согласие. Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца с наличием сердечной недостаточности Н2Б и выше, поражение клапанов сердца, требующее хирургической коррекции, нарушение мозгового кровообращения до 6 месяцев, тромбоэмболия легочной артерии в течение месяца, флелотромбоз и тромбоз нижних конечностей, острые воспалительные заболе-

вания, заболевания крови, ревматологические заболевания.

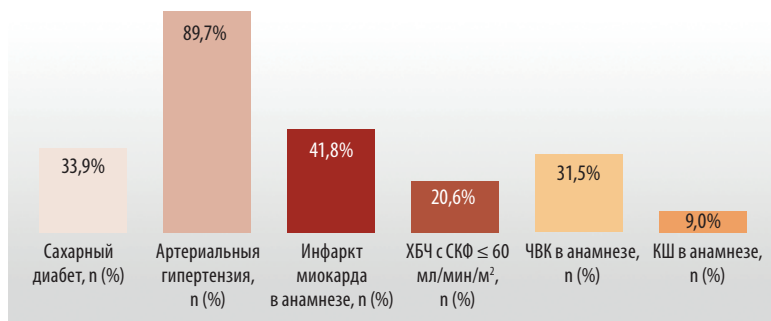
В раннем и отдаленном периодах наблюдения изучался риск возникновения следующих конечных точек: летальные исходы и сердечно-сосудистая смертность, острый инфаркт миокарда (ИМ), повторная нестабильная стенокардия с необходимостью повторной госпитализации, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Средний возраст пациентов составил $59,04 \pm 10,34$ лет, преобладающее большинство из них мужчины – 129 человек (78,2%). Индекс массы тела по группе $29,70 \pm 3,63$ кг/м². Активные курильщики представлены 84 (50,9%) пациентами. Артериальная гипертензия зарегистрирована у 148 (89,7%) пациентов, инфаркт миокарда в анамнезе – у 69 (41,8%) пациентов. Сахарный диабет зарегистрирован у 56 (33,9%) человек, из которых 6 пациентов (10,7%) получали инсулинотерапию, и 8 (14,2%) пациентов имели компенсированный диабет, без медикаментозной коррекции. Хроническая болезнь почек (ХБП) с СКФ ≤ 60 мл/мин/м² выявлена у 34 (20,6%) человек. Стентирование коронарных артерий в анамнезе зарегистрировано у 52 (31,5%) пациентов, коронарное шунтирование в анамнезе – у 15 (9%) человек. Отягощенная наследственность по ишемической болезни сердца

зафиксирована у 77 (46,6%) пациентов; дислипидемия – у 186 (94,9%) пациентов несмотря на то, что статины принимали 46 (27,9%) пациентов. Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) составила $53,1 \pm 6,1\%$. Структура коморбидности у пациентов, включенных в исследование представлена на рисунке 1.

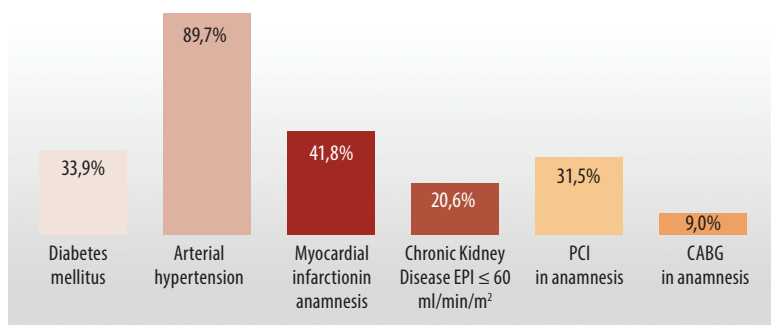
Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялся сбор анамнестических данных, физикальные исследования. Лабораторная диагностика включала в себя: общий анализ крови с оценкой морфометрических показателей тромбоцитов; биохимический анализ крови с определением уровня тропонина I (TnI), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), уровня миелопероксидазы (МПО), маркера сердечной недостаточности NT-фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP). Всем пациентам проводилась оценка коагуляционного-плазменного гемостаза: стандартная коагулограмма с определением уровня фибриногена, активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО); тест генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме, фактор Виллебранда, антитромбин III, Д-димеры. Оценка тромбоцитарного гемостаза выполнялась на анализаторе Мультиплейт с определением ADP-теста (индуктор – АДФ) и ASPI-теста (индуктор – арахидоновая кислота). Всем пациентам выполнялась электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиография, коронароангиография (исходно, и в течение 7 лет наблюдения однократно или чаще при наличии показаний). По показаниям выполнялась оптическая когерентная томография (ОКТ) и внутрисосудистый ультразвук (ВСУЗИ).

Риск по шкале GRACE при поступлении составил $96,90 \pm 17,46$ баллов (от 62 до 135 баллов). Показания к коронароангиографии были определены клинической картиной рецидивирующего болевого синдрома, и/или изменениями на ЭКГ, результатами нагрузочного тестирования, выполненного после клинической стабилизации состояния. Стентирование выполнялось на $3,2 \pm 1,6$ сутки от поступления в стационар. Среднее количество пораженных коронарных артерий составило $2,23 \pm 1,07$ на человека, среднее количество имплантированных стентов $2,10 \pm 1,45$ на человека, средняя длина стентированного участка $43,12 \pm 25,60$ мм. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX $25,2 \pm 3,4$ баллов. При количестве баллов по шкале SYNTAX более 23 решение о способе реваскуляризации принималось совместно рентгенэндоваскулярными хирургами и кардиохирургами. Использовались стенты с лекарственным покрытием, выделяющим антипролиферативные средства (эверолимус или сиролимус).



Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование.

Рисунок 1. Структура коморбидности у пациентов, включенных в исследование



Note: PCI – percutaneous coronary intervention, CABG – coronary artery bypass grafting.

Figure 1. The structure of comorbidity in patients included in the study

Всем пациентам назначался антикоагулянт эноксапарин из расчета 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов подкожно. Средняя продолжительность антикоагулянтной терапии составляла $6,8 \pm 0,9$ дней. Помимо лечения антикоагулянтами пациентам с нестабильной стенокардией назначалась двойная дезагрегантная терапия, включающая в себя клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки и ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг 1 раз в сутки. На период включения пациентов в исследование (2014 г.) в Республике Беларусь отсутствовали тикагрелор и прасугрел. Продолжительность двойной антиагрегантной терапии составила 12 месяцев. Срок наблюдения составил $7,0 \pm 1,6$ года.

Статистический анализ. В анализе использованы параметрические или непараметрические методы, выбор которых был определен соответствием/несоответствием вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения (тест Колмогорова-Смирнова). Для показателей с нормальным распределением при сравнительном анализе применяли t-критерий Стьюдента. Для поиска порогового значения предикторов исходов использовался метод ROC-анализа с оценкой максимальных показателей чувствительности и специфичности. Рассчитывалось отношение рисков – отношение частоты исходов среди лиц, подвергшихся и не подвергшихся воздействию изучаемого фактора по таблицам сопряженности. Для статистического анализа использовалась программа SPSS Statistica 26.

Результаты и обсуждение

За семилетний период наблюдения пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий повторная нестабильная стенокардия развилась у 91 (55,2%) человека, из них повторное стентирование коронарных артерий выполнено у 86 (52,1%) пациентов, инфаркт миокарда зарегистрирован у 21 (12,7%) человека, ОНМК развилось в 7 (4,2%) случаях. Сердечно-сосудистая смертность составила 7,3%.

Развитие комбинированной конечной точки в разные сроки наблюдения у пациентов представлено на рисунке 2.

При анализе повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от сроков наблюдения выявлено, что наибольшее количество событий произошло в первый год наблюдения – у 41 пациента (24,8%), несколько меньше конечных точек зарегистрировано во второй год наблюдения – у 14,5%, а в последующие годы наблюдалось от 9,0% до 6,6% повторных коронарных событий ежегодно.

Ранние сердечно-сосудистые осложнения, которые развились в 30-дневный срок наблюдения, были представлены инфарктом

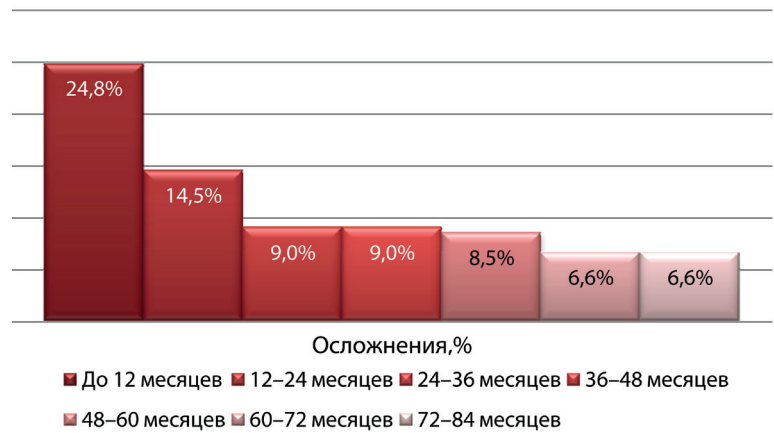


Рисунок 2. Количество сердечно-сосудистых событий в разные сроки наблюдения

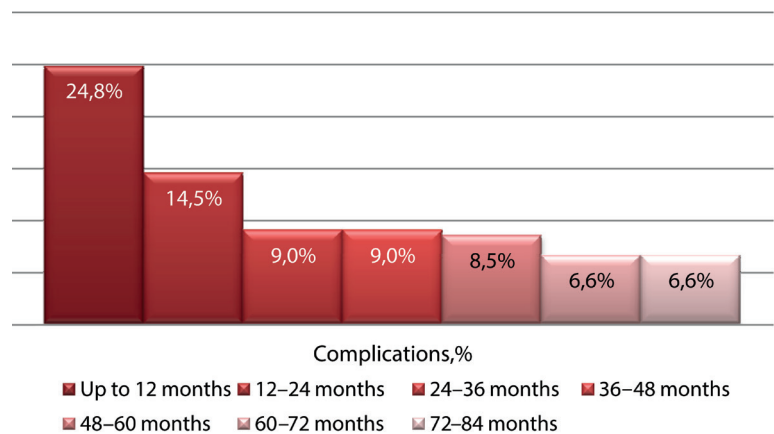


Figure 2. Number of cardiovascular events in different follow-up periods

миокарда, который произошел у 6 пациентов (3,6%), и его развитие было обусловлено тромбозом стента. По данным коронароангиографии выявлено, что тромбоз зоны стентирования развился в течение года у 10 (6,0%) пациентов на фоне приема дженерического клопидогрела 75 мг и ацетилсалициловой кислоты 75 мг, причем большинство событий развилось в первый месяц после стентирования – 6 (3,6%) случаев (ранние тромбозы), что можно связать с повышенной тромбогенностью сосудистой стенки в зоне вмешательства из-за её повреждения баротравмой при процедуре имплантации стента, и отсутствием полноценной эндотелизации [5]. Тромбоз стента был подтвержден методом коронароангиографии и наблюдался у пациентов с выявленной высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. У 4 (2,4%) пациентов развились поздние тромбозы, также на фоне приема дженерического клопидогрела. Все тромбозы коронарных артерий привели к развитию инфаркта миокарда. При проведении ROC-анализа определены предикторы тромбоза стента, которые представлены в таблице 1 и рисунке 3.

Таблица 1. Значения площади под кривыми (AUC) по прогнозу тромбоза стента

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Достоверность	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
AUC ADP-теста, U	0,706	0,123	0,030	0,464	0,947
Тропонин I, пг/мл	0,788	0,062	0,000	0,666	0,910
Общая длина стентированного участка, мм	0,706	0,051	0,000	0,606	0,806

Table 1. Values of the area under the curves (AUC) according to the prognosis of stent thrombosis

Validation result variables	Area	Standard error	Significance	Asymptotic 95% confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
AUC ADP-test, U	0.706	0.123	0.030	0.464	0.947
Troponin I, pg/ml	0.788	0.062	0.000	0.666	0.910
Total length of the stented section, mm	0.706	0.051	0.000	0.606	0.806

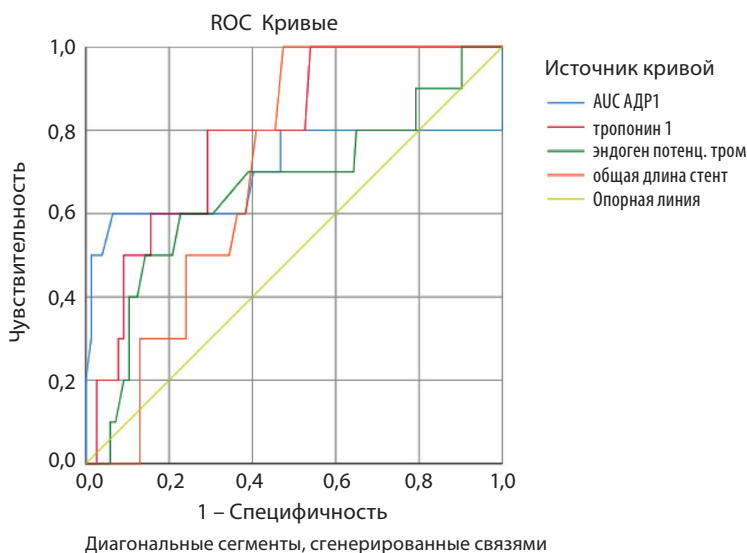


Рисунок 3. ROC-кривые для предикторов тромбоза стента

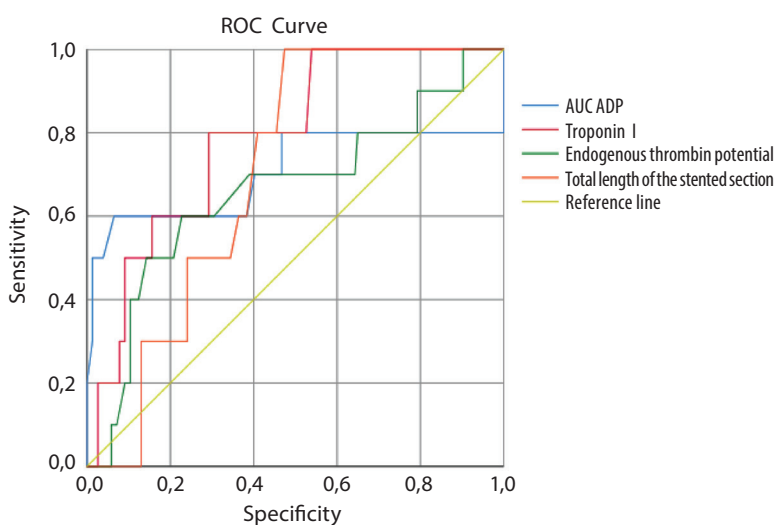


Figure 3. ROC curves for predictors of stent thrombosis

Пороговые значения лабораторных и инструментальных показателей, ассоциированных с развитием тромбоза стента: AUC ADP-теста > 77,5 U (чувствительность 78%, специфичность 75%), тропонин I \geq 0,90 нг/мл (чувствительность 66%, специфичность 80%), общая длина стентированного участка > 60 мм (чувствительность 72%, специфичность 70%). Для выявленных предикторов рассчитан хи-квадрат Пирсона и относительный риск развития сердечно-сосудистой смертности за 7-летний период наблюдения (таблица 2).

Таким образом, для прогнозирования тромбоза стента у пациентов с нестабильной стенокардией применимы лабораторные критерии, которые отражают активацию системы тромбоцитарного гемостаза и остаточный тромбогенный риск – AUC ADP-теста \geq 77,5 U, маркер повреждения миокарда – тропонин \geq 0,90 нг/мл, а также длина стентированного участка \geq 60 мм.

Причиной сердечно-сосудистой смерти в течение первого года наблюдения явилось развитие тромбоза стентов у двух пациентов с последующим развитием инфаркта миокарда и повторной реваскуляризацией, прогрессированием сердечной недостаточности. Один пациент умер внезапно во сне от острой коронарной недостаточности и относился к группе лиц с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. Сердечно-сосудистая смертность в первый год наблюдения составила 1,8%, в последующие годы наблюдения от 1,2% до 0,6%, и была обусловлена прогрессированием хронической сердечной недостаточности у пациентов с рецидивами инфаркта миокарда, невозможностью выполнения полной реваскуляризации. ОНМК/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в первый год наблюдения развилось у троих пациентов (1,8%), в последующие годы острое нарушение мозгового кровообращения произошло еще у 4 пациентов и составляло от 1,2% до 0,6% событий в год.

На протяжении семилетнего периода наблюдения необходимость в повторных вмешательствах по поводу клинической картины нестабильной стенокардии зарегистрирована у 86 (52,1%) пациентов, из них в 56 (34,0 %) случаях была связана с развитием в зоне стентирования рестеноза/неоатеросклероза, а у 30 (18,2%) пациентов развитием атеросклеротического поражения в ранее интактных участках. В течение года наблюдения рестенозы зоны стентирования с развитием клинической картины нестабильной стенокардии произошли у 20 (12,0%) пациентов. В последующие годы наблюдения неоатеросклероз и, возможно, прогрессирование палеоатеросклероза в зоне стентирования, регистрировались в диапазоне от 9,7% во второй год наблюдения до 4,8% пациентов ежегодно. Пациентам

с рестенозами в большинстве случаев выполнялась ОКТ и ВСУЗИ, что и подтвердило наличие пролиферации гладкомышечных клеток, гиперплазии неоинтимальной ткани в зоне стентирования. Таким образом, частота повторной реваскуляризации после имплантации стентов, выделяющих эверолимуз, в ходе 7 лет наблюдения составила 34,0%. Рестеноз/неоатеросклероз послужили причиной инфаркта в 7 (4,2%) случаев в отдаленном периоде. По данным литературы неоатеросклероз (неоинтимальный атеросклероз) – формирование атеросклеротической бляшки de novo возникает раньше и встречается чаще внутри стента с лекарственным покрытием (через 1,2–1,5 года), при этом в зоне стентирования имеются участки инфильтрации пенными клетками и/или фиброатеромами, так как вещество покрытия отрицательно влияет на неповрежденный эндотелий и делает его восприимчивым к инфильтрации липидными частицами [5].

При выполнении ROC-анализа выявлены предикторы рестеноза/неоатеросклероза стента, которые представлены в таблице 3 и рисунке 4.

Пороговые значения лабораторных и инструментальных показателей, ассоциированных с развитием рестеноза/неоатеросклероза за период наблюдения: количество стентов/пациента ≥ 4 (чувствительность 78%, специфичность 80%), длина стентированного участка ≥ 60 мм (чувствительность 80%, специфичность 77%), миелопероксидаза ≥ 300 пмоль/л (чувствительность 69%, специфичность 72%), гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л (чувствительность 72%, специфичность 74%).

При анализе анамнестических и сопутствующих заболеваний в прогнозировании рестеноза/неоатеросклероза выявлено, что большое значение имеет наличие ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе (более 5 лет), наличие сахарного диабета. Для выявленных предикторов рассчитан хи-квадрат Пирсона и относительный риск развития рестеноза/неоатеросклероза за 7-летний период наблюдения. Данные представлены в таблице 4.

Независимыми предикторами развития рестеноза/неоатеросклероза в коронарных артериях у пациентов с нестабильной стенокардией за семилетний период наблюдения явились: количество стентов более 4/пациента (ОР 1,440; 95% ДИ 1,233-1,681), общая длина стентированного участка ≥ 60 мм (ОР 1,532; 95% ДИ 1,245-1,884), гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л (ОР 1,479; 95% ДИ 1,168-1,876), миелопероксидаза ≥ 300 пмоль/л (ОР 1,351; 95% ДИ 1,102-1,656), а факторами риска – ИБС в анамнезе более 5 лет (ОР 13,011; 95% ДИ 4,226-40,050), сахарный диабет (ОР 1,367; 95% ДИ 1,136-1,647).

Наличие рестенозов сопряжено с клиническим ухудшением состояния: разви-

Таблица 2. Относительный риск развития тромбоза стента у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий

Показатель	Хи-квадрат Пирсона	p	ОР	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
AUC ADP-теста > 77,5U	19,898	0,000	2,240	1,047	4,795
Тропонин I $\geq 0,90$ нг/мл	31,201	0,000	3,030	1,174	7,820
Общая длина стентированного участка > 60 мм	20,252	0,000	7,597	1,181	48,877

Table 2. Relative risk of stent thrombosis in patients with unstable angina and coronary artery stenting

Indicator	Chi-square	p	RR	Asymptotic 95% confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
AUC ADP-test > 77.5U	19.898	0.000	2.240	1.047	4.795
Troponin I ≥ 0.90 pg/ml	31.201	0.000	3.030	1.174	7.820
Total length of the stented section > 60 mm	20.252	0.000	7.597	1.181	48.877

Таблица 3. Значения площади под кривыми (AUC) по прогнозу рестеноза стента

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Достоверность	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Количество стентов, шт.	0,745	0,029	0,000	0,688	0,801
Общая длина стентированного участка, мм	0,703	0,030	0,000	0,644	0,761
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,653	0,032	0,000	0,590	0,716
Миелопероксидаза, пмоль/л	0,647	0,030	0,000	0,588	0,707

Table 3. Values of the area under the curves (AUC) according to the prognosis of stent restenosis

Validation result variables	Area	Standard error	Asymptotic sign.	Asymptotic 95% confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
Number of stents,	0.745	0.029	0.000	0.688	0.801
Total length of the stented section, mm	0.703	0.030	0.000	0.644	0.761
Homocysteine, mkmol/l	0.653	0.032	0.000	0.590	0.716
Myeloperoxidase, pmol/l	0.647	0.030	0.000	0.588	0.707

тием нестабильной стенокардии (хи-квадрат 86,76, $p = 0,000$, ОР 4,886 (95% ДИ 2,986-7,995), инфаркта миокарда (хи-квадрат 18,96, $p = 0,000$, ОР 1,201 (95% ДИ 1,077-1,339), повторного стентирования коронарных артерий (хи-квадрат 152,085, $p = 0,000$, ОР 6,815 (95% ДИ 3,947-11,622)). Таким образом, рестеноз/неоатеросклероз связан с большим числом повторных сердечно-сосудистых событий за семилетний период наблюдения.

За семилетний период наблюдения новые атеросклеротические бляшки (вне зоны стентирования) с поражением артерии более 50% выявлены у 102 (62,4%) пациентов, что послужило причиной повторных госпитализаций с инфарктом миокарда у 4 (2,4%) пациентов, нестабильной стенокардией в 35 (21,2%) случаях, и необходимостью по-

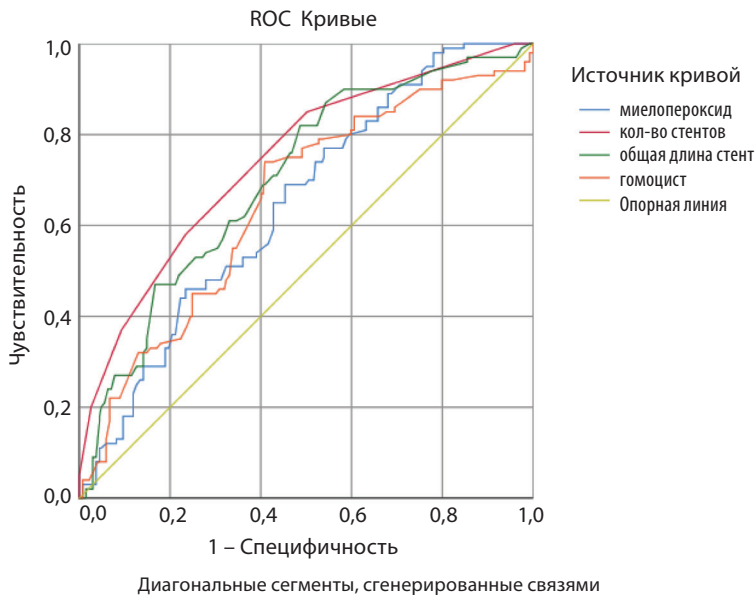


Рисунок 4. ROC-кривые предикторов рестеноза/неоатеросклероза стента

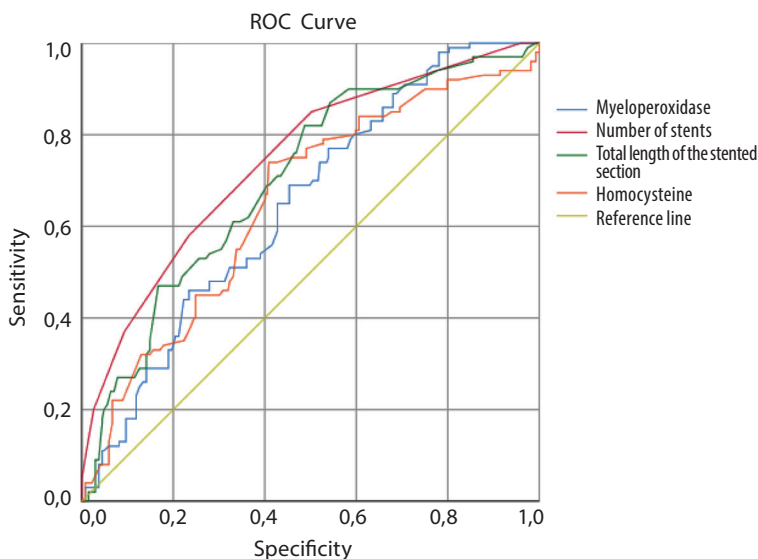


Figure 4. ROC curves of stent restenosis/neoatherosclerosis predictors

вторного стентирования коронарных артерий у 30 (18,2%) пациентов.

Значимыми факторами риска и предикторами появления новых атеросклеротических бляшек (АСБ) у пациентов с нестабильной стенокардией явились: ИБС в анамнезе

более 5 лет, отягощенная наследственность по ИБС, наличие резистентности к клопидогрелу и/или ацетилсалициловой кислоте и уровень гомоцистеина (таблица 5, рисунок 5).

Появление новых АСБ в коронарных артериях связано с повторной нестабильной стенокардией (хи-квадрат 21,224, $p = 0,000$, ОР 3,264 (95% ДИ 1,909-5,585) и повторным стентированием коронарных артерий (хи-квадрат 30,019, $p = 0,000$, ОР 2,728 (95% ДИ 1,879-3,960)). Таким образом, развитие новых АСБ наблюдается у пациентов с длительным остаточным атерогенным и тромбогенным риском и приводит к развитию повторных сердечно-сосудистых событий. Процесс естественного атеросклероза является значимым фактором клинического ухудшения на поздних сроках после стентирования коронарных артерий.

Обсуждение

Несмотря на то, что в течение первого месяца наблюдения количество повторных сердечно-сосудистых событий невелико, однако развитие инфаркта миокарда является серьезным осложнением, которое может приводить к летальным исходам. Развитие инфаркта миокарда у пациентов после стентирования было обусловлено формированием тромбоза стента. В настоящее время известны отдельные факторы риска тромбоза стента, в частности острый коронарный синдром, наличие нечувствительности к проводимой антиагрегантной терапии, малый диаметр стента и протяженный участок стентирования. В рамках отдельной патологии, в частности у пациентов с нестабильной стенокардией в результате проведенной работы установлены предикторы тромбоза стента, которыми явились нечувствительность к проводимой антиагрегантной терапии клопидогрелом в дозе 75 мг с результатом площади под кривой AUC ADR теста $\geq 77,5$ U, и остаточным тромбогенным риском, также исходным уровнем тропонина I $\geq 0,90$ нг/мл, и общая длина стентированного участка ≥ 60 мм, что связано с большой площадью поврежденного эндотелия, который является весьма тромбогенным в результате активации сосудистого и тромбоцитарного звеньев гемостаза.

Таблица 4. Относительный риск развития рестеноза у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий

Показатель	Хи-квадрат Пирсона	P	ОР	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ИБС в анамнезе более 5 лет	45,722	0,000	13,011	4,226	40,050
Сахарный диабет	14,996	0,000	1,367	1,136	1,647
Количество стентов более 4/пациента	40,032	0,000	1,440	1,233	1,681
Длина стентированного участка, 60 мм	24,242	0,000	1,532	1,245	1,884
Гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л	13,396	0,000	1,479	1,168	1,876
Миелопероксидаза ≥ 300 пмоль/л	10,729	0,001	1,351	1,102	1,656

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца

Indicator	Pearson's Chi-square	P	RR	Asymptotic 95% confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
CHD in the anamnesis for more than 5 years	45,722	0,000	13,011	4,226	40,050
Diabetes mellitus	14,996	0,000	1,367	1,136	1,647
The number of stants is more than 4/patient	40,032	0,000	1,440	1,233	1,681
Length of the stented section, 60 mm	24,242	0,000	1,532	1,245	1,884
Homocysteine \geq 14 mmol/l	13,396	0,000	1,479	1,168	1,876
Myeloperoxidase \geq 300 pmol/l	10,729	0,001	1,351	1,102	1,656

Notes: CHD – coronary heart disease

Показатель	Хи-квадрат Пирсона	P	OR	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ИБС в анамнезе более 5 лет	27,136	0,000	7,430	2,967	18,605
Отягощенная по ИБС наследственность	9,739	0,002	1,576	1,195	2,078
Резистентность к клопидогрелу/АСК	15,286	0,000	1,622	1,287	2,044
Гомоцистеин	7,761	0,001	1,565	1,151	2,128

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, АСК – ацетилсалициловая кислота

Indicator	Pearson's Chi-square	P	RR	95% CI	
				Lower boundary	Upper boundary
CHD in the anamnesis for more than 5 years	27,136	0,000	7,430	2,967	18,605
Heredity by coronary heart disease	9,739	0,002	1,576	1,195	2,078
Resistance to clopidogrel/ASK	15,286	0,000	1,622	1,287	2,044
Homocysteine	7,761	0,001	1,565	1,151	2,128

Notes: CHD – coronary heart disease, ASA – acetylsalicylic acid

Проблема рестеноза актуальна для пациентов с выполненным стентированием коронарных артерий, так как связана с необходимостью повторных реваскуляризации, ухудшением качества жизни ввиду развития высокого класса стенокардии или развитием инфаркта миокарда. Термин «рестеноз» чаще употребим для стеноза в зоне стентирования в течение года после процедуры, и связан с фибромышечной пролиферацией гладкомышечных клеток, с техническими особенностями процедуры стентирования (недораздутие баллона и др). В клинической практике наиболее широко применяемое определение рестеноза предложено Academic Research Consortium и используется в случае необходимости повторной реваскуляризации из-за появления ишемии, включает сужение просвета более чем на 70% или сужение более чем на 50%, сопровождающееся стенокардией, объективными признаками ишемии в покое или при нагрузке [5].

Термин «неоатеросклероз» определен как поздний рестеноз после стентирования коронарных артерий, со свойственными естественному атеросклерозу морфологическими находками в виде тромбоза в зоне стентирования и серьезными клиническими осложнениями, такими как острый коронарный синдром. Неоатеросклероз характеризуется развитием и последующим прогрессированием атеросклеротического процесса в неинтима на поверхности коронарного стента, протекающим в соответствии с естествен-

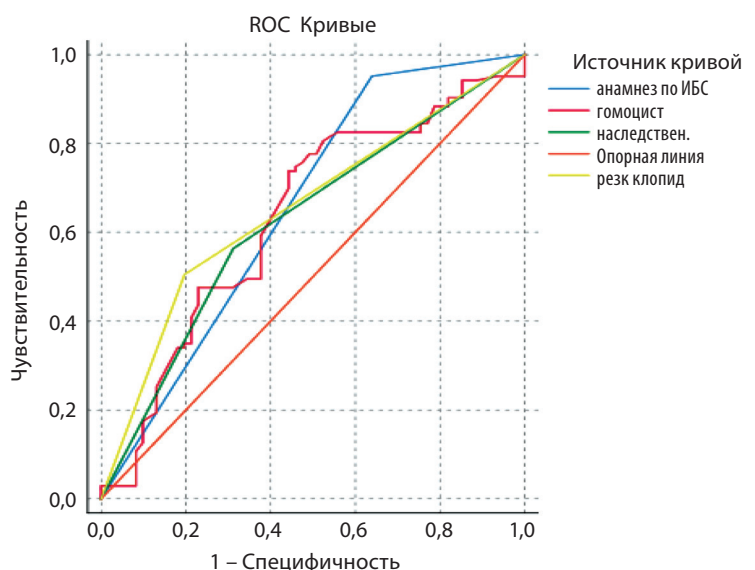
ным течением атеросклероза, включая разрыв капсулы атеросклеротической бляшки и образование тромботической окклюзии или неокклюзирующего тромбоза коронарной артерии в зоне стентирования. В настоящее время о предрасполагающих факторах и патогенезе неоатеросклероза известно немного. Одним из механизмов, вовлеченных в данный процесс, предположительно является неполная регенерация эндотелия, что становится причиной избыточного захвата циркулирующих липидов и ускоренного развития атеросклероза неоинтима [5, 6]. Полученные данные свидетельствуют о том, что

Table 4. Relative risk of restenosis in patients with unstable angina and coronary artery stenting

Таблица 5. Факторы риска и предикторы новых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий

Table 5. Risk factors and predictors of new atherosclerotic plaques in coronary arteries in patients with unstable angina and coronary artery stenting

Рисунок 5. ROC-кривые предикторов появления новых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях



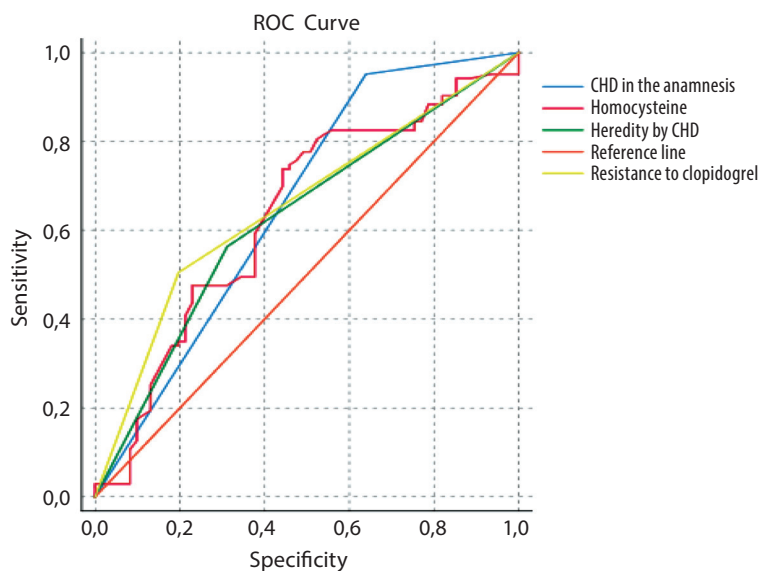


Figure 5. ROC curves of predictors of the appearance of new plaques in coronary arteries

в образовании рестеноза/неоатеросклероза помимо длины стентированного участка, количества стентов дополнительную роль имеет повышенный уровень миелопероксидазы, свидетельствующий о наличии нестабильной атеросклеротической бляшки, а также повышенный уровень гомоцистеина, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции и особенностях реагирования эндотелия на имплантацию стента. Факторами риска рестеноза/неоатеросклероза явились ИБС в анамнезе более 5 лет и сахарный диабет.

Заключение

При эндоваскулярной стратегии лечения и двойной антитромботической терапией клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 75 мг за 7 лет наблюдения повторная нестабильная стенокардия развилась у 91 (55,2%) пациента, инфаркт миокарда зарегистрирован у 21 (12,7%) человека. Сердечно-сосудистая смертность составила 7,3%.

Наибольшее количество событий произошло в первый год наблюдения – 24,8%

REFERENCES

- Fox K.A., Anderson F.A. Jr., Dabbous O.H., Steg P.G., López-Sendón J., Van de Werf F., Budaj A., Gurfinkel E.P., Goodman S.G., Brieger D. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*, 2007, vol. 93, no. 2, pp. 177-182. doi: 10.1136/hrt.2005.084830.
- Wyllie J.V., Murphy S.A., Morrow D.A., de Lemos J.A., Antman E.M., Cannon C.P. Validated risk score predicts the development of congestive heart failure after presentation with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: results from OPUS-TIMI 16 and TACTICS-TIMI 18. *Am Heart J*, 2004, vol. 148, no. 1, pp. 173-180. doi: 10.1016/j.ahj.2003.12.018.
- Mazaev V.P., Komkov A.A., Rjazanova S.V. Razvitiye restenozov v koronarnykh arterijah na pozdnykh strokakh posle chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv pri implantacii golometallicheskih ili pokrytykh lekarstvom stentov v zavisimosti ot klinicheskikh dannykh i faktorov riska [Long-term in-stent restenosis development in coronary arteries after percutaneous coronary interventions with bare metal and drug-eluting stents implantation depending on clinical data and risk factors]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2017, no. 4, p. 51. doi: 10.17513/spno.26645 (in Russian).
- Samko A.N., Merkulov E.V., Mironov V.M., Filatov D.N. Restenoz: prichiny i mekhanizmy razvitiya pri razlichnykh vidakh endovaskulyarnogo lecheniya [Restenosis: causes and mechanisms of development with different types of endovascular treatment]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2014, no.1, p. 5-8. (in Russian).
- Shumakov D.V., Shekhyan G.G., Zybin D.I., Yalymov A.A., Vedenikin T.Yu., Popov M.A. Restenoz stenta: klinika, gemodinamicheskie proyavleniya, mekhanizmy razvitiya i vozmozhnosti korrekcii [In-stent restenosis: symptoms, hemodynamic signs, pathogenesis and treatment]. *Kardiologicheskij vestnik*, 2021, no. 16 (1), p. 20-27. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211601120 (in Russian).
- Buccheri D., Piraino D., Andolina G., Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis*, 2016, vol 8, no 10, pp. 1150-1162. doi: 10.21037/jtd.2016.10.93
- Faizulloev Kh.T., Radjabov M.E., Odinaev Sh.F., Odinaev F.I. Effektivnost' stentirovaniya koronarnykh arterij na gositalnom etape u bol'nykh so stabil'noj stenokardiej [Efficiency of coronary stenting during on hospital stage in patients with stable stenocardia]. *Vestnik Avicenny*, 2013, no. 3, p. 50-53. doi: 10.25005/2074-0581-2013-15-3-50-54 (in Russian).

пациентов, несколько меньше событий зарегистрировано во второй год наблюдения – у 14,5%, а в последующие годы наблюдалось от 9,0% до 6,6% повторных коронарных событий ежегодно.

За 30-дневный период наблюдения инфаркт миокарда развился у 3,6% пациентов в результате тромбоза стента. За весь период наблюдения рестеноз/неоатеросклероз послужил причиной ИМ в 4,2% случаев, а новые атеросклеротические бляшки – в 2,4% событий.

Необходимость в повторной реваскуляризации по поводу клинической картины нестабильной стенокардии в 56 (34,0 %) случаях была связана с развитием в зоне стентирования рестеноза/неоатеросклероза, и с образованием новых АСБ в 30 (18,2%) случаях.

Тромбоз зоны стентирования развился у 10 (6,0%) пациентов. Независимыми предикторами риска развития тромбоза стента явились: AUC АДР теста $\geq 77,5$ U, тропонин I $\geq 0,90$ нг/мл, общая длина стентированного участка ≥ 60 мм.

Независимыми предикторами развития рестеноза/неоатеросклероза в коронарных артериях у пациентов с нестабильной стенокардией за семилетний период наблюдения явились: количество имплантированных стентов более 4/пациента (ОР 1,440; 95% ДИ 1,233-1,681), общая длина стентированного участка ≥ 60 мм (ОР 1,532; 95% ДИ 1,245-1,884), гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л (ОР 1,479; 95% ДИ 1,168-1,876), миелопероксидаза ≥ 300 пмоль/л (ОР 1,351; 95% ДИ 1,102-1,656), а факторами риска- ИБС в анамнезе более 5 лет (ОР 13,011; 95% ДИ 4,226-40,050), сахарный диабет (ОР 1,367; 95% ДИ 1,136-1,647).

В формировании атеросклеротических бляшек в ранее непораженных коронарных сосудах значимыми факторами риска явились: ИБС в анамнезе более 5 лет, отягощенная наследственность по ИБС, наличие резистентности к клопидогрелу и/или ацетилсалициловой кислоте и уровень гомоцистеина.

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.

Поступила 04.04.2022